FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1963 No 39

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

MAURER Maurice, Bernard, André

Né à STRASBOURG (Bas-Rhin)

le 11 juillet 1934

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Certificat d'Etudes Spéciales d'Hématologie

LES MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES DU SYNDROME DE «MARFAN» CHEZ L'ADULTE

(A propos d'un cas d'endocardite maligne lente)

Président : Mr J. WARTER, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1963 *No 39*

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

MAURER Maurice, Bernard, André

Né à STRASBOURG (Bas-Rhin)

le 11 juillet 1934

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Certificat d'Etudes Spéciales d'Hématologie

LES MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES DU SYNDROME DE «MARFAN» CHEZ L'ADULTE

(A propos d'un cas d'endocardite maligne lente)

Président : Mr J. WARTER, Professeur

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

MM.

Doyen	FONTAINE
Doyen Honoraire	CALLOT
Assesseur	CALLOT

- PROFESSEURS TITULAIRES -

Anatomie	MEYER
Anatomie Pathologique	LE GAL
Biologie Médicale	KLEIN
Chimie Biologique	MANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON M.
Histologie	ARON Cl.
Hématologie	WAITZ
Hygiène et Bactériologie	TULASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine Tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine Expérimentale	SCHMID
Physiologie	KAYSER
Physiologie Appliquée	METZ
Physique Biologique	CHEVALLIER
Clinique Chirurgicale A.	FONTAINE
Clinique Chirurgicale B.	WEISS
Clinique Médicale A.	WARTER
Clinique Médicale B.	STAHL
Clinique Dermatologique	WORINGER
Clinique de Pédiatrie et Puériculture	SACREZ
Clinique Neurologique	THIEBAUT
Pathologie Nerveuse et Electroencéphalographie	ROHMER
Clinique Gynécologique et d'Accouchement	BURGER
Clinique Ophtalmologique	NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	GREINER
Chaire de Clinique de Pneumo-Phtisiologie	OUDET
Clinique Psychiatrique	KAMMERER
Pathologie Chirurgicale	JUNG
Chaire de Thérapeutique	METZGER
Chaire d'Electro-Radiologie	GROS
Pathologie Expérimentale	STEPHAN
Stomatologie	VEDRINE
Hydrologie	N...

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

Physiologie	MARX
Anatomie	WINCKLER
Hygiène et Bactériologie	MINCK
Histologie	MARESCAUX
Hématologie	MAYER G.
Biologie Médicale	KARLI
Anatomie Pathologique	BATZENSCHLAGE
Anatomie Normale	KORITKE
Chimie Biologique	WEILL J.D.

- MAITRE DE CONFERENCES AGREGES -

MM. APROSIO
CHAMBON
CHAMBRON
ISCH
KIRN
LAVILLAUREIX
SCHAFF
SCHNEEGANS
WARTER P.

- A G R E G E S -

MM. BOCKEL
BOLLACK
BRONNER
BURGHARD
CHAMPY
DORNER
FRANK
FINCKER
GANDAR
GRENIER
HOLLENDER
ISRAEL
JAHN
JUIF
KIENY
KLOTZ
LEVY J.M.
MANTZ
MARCOUX
MEHL
MULLER J.N.
MULLER P.
SCHWARTZ
WEILL J.P.
WITZ
SIBILLY

- AGREGES LIBRES -

MM. BUCK, FORSTER, KUHLMANN D., KUNTZMANN, VOEGTLIN, BEYER.

- DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE -

M. VEDRINE

- CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE -

MM. MEHL J., TISSIER, MUGLER A., SINGER, MATHIS, Mme MAYER S., MOISE.

- PROFESSEURS HONORAIRES -

MM. BARRE
BENOIT
HANNS
REDSLOB
ROHMER
ROEDERER
VAUCHER
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D' HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. WARTER
Professeur de Clinique Médicale
Officier de la Légion d'Honneur

Après nous avoir accueilli il y a cinq ans dans son service, il n'a cessé de nous faire bénéficier de sa grande expérience de clinicien et de chercheur. Par sa constante sollicitude et la bienveillance qu'il nous a témoigné dans son enseignement quotidien, au cours des précieuses années d'internat passées à la Clinique Médicale A., par son exemple, il a exercé une influence décisive sur notre formation médicale.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et a surveillé son élaboration. En participant aux travaux de son Ecole, nous sommes fiers de nous compter parmi ses élèves.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. SCHWARTZ

En remerciement pour la sympathie et les conseils éclairés qu'il nous a régulièrement prodigués.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.M. MANTZ

Il nous a, en tant que Chef de Service, et pendant trois ans, accordé son précieux appui, son enseignement, l'exemple de ses hautes qualités humaines et de sa sympathie.

En témoignage de ce dont nous lui sommes redevables et dont nous le remercions respectueusement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.P. WEILL

En reconnaissance de la constante amitié qu'il nous a toujours manifesté.

Nous les remercions d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre Jury de Thèse.

A NES PARENTS

Leurs sacrifices quotidiens, leur labeur permanent nous a permis de suivre la voie que nous avions choisie.

A M A F E M M E

En gage de profonde tendresse

A M E S E N F A N T S

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A tous nos Maitres de la Faculté de Médecine

A mes Anciens de la Clinique Médicale A

A mes Camarades d'Internat

A mes Amis de la Faculté de Médecine de STRASBOURG.

LES MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES DU SYNDROME DE MARFAN CHEZ L'ADULTE

(a propos d'un cas d'endocardite maligne lente)

P L A N

Introduction

Historique

Description clinique

- Manifestations osseuses
- Manifestations oculaires
- Autres manifestations.

Cas personnel

Manifestations cardiovasculaires

- Historique
- Fréquence
- Les différentes lésions :
  - Aortiques
  - Pulmonaires
  - Valvulaires
  - Septales
  - Veineuses
  - Rôle des déformations thoraciques
  - Anomalies associées.
- Diagnostic positif et différentiel
- Thérapeutique
- Anatomie pathologique
- Physiopathologie
- Etiologie
- Pathogénie
- Nosologie.

Conclusions.

INTRODUCTION

Depuis la description princeps d'Antonin Marfan en 1896 (136), l'ensemble des manifestations morbides qui porte son nom s'est amplement complété au cours des années.

Cette description purement morphologique indique que l'auteur n'a vu dans ce syndrôme que son aspect dysmorphique mais la perspicacité et le don d'observation de Marfan furent confirmés par les travaux ultérieurs, qui, par apports successifs, ont enrichi d'un grand nombre de signes le syndrôme initialement décrit.

Les termes de dolichosténomélie (Marfan), d'arachnodactylie (Achard) (2) définitivement admis pour désigner le syndrome de Marfan, le dernier surtout dans les pays anglo-saxons ne rendent certes pas compte de l'ensemble des altérations, que l'on sait aujourd'hui multiples, diffuses et générales par atteinte du mésoderme. Ils rendent hommage aux premiers auteurs et attirent l'attention, préparant les investigations complémentaires sur les aspects les plus immédiatement frappants du syndrome.

Tout d'abord une curiosité médicale : figurant dans les répertoires des affections rares et peu connues, la maladie de Marfan, par la multiplicité des cas décrits, la connaissance plus intime de ses lésions, tient aujourd'hui une place importante parmi les altérations systématiques du tissu conjonctif.

Le syndrome comporte toute une série de dysmorphies viscérales ou tissulaires, réalisées ou en puissance, ce qui nécessite la connaissance, outre les formes typiques et complètes, d'atteintes mineures ou dissociées, demandant une orientation diagnostique minutieuse et précise, ou entrent en jeu nombre de disciplines médicales.

Parmi toutes ces atteintes, les manifestations cardio-vasculaires, de connaissance plus récente, donnent une importance particulière à l'affection, par leur fréquence extrême (40 - 60 %) leur originalité et leur gravité.

Elles constituent certainement le principal facteur de mortalité dans le syndrome de Marfan et jouent un rôle important dans les atteintes mineures ou dissociées, néanmoins, graves et mortelles. Elles peuvent y rendre compte d'un certain nombre de faits, difficilement explicables, jadis mis sur le compte de lésions spécifiques et que l'on doit désormais rattacher à cette altération dysplasique.

C'est à l'occasion d'un cas morphologiquement typique de syndrome de Marfan, avec symptomatologie cardiovasculaire dominante sous forme d'une endocardite maligne lente, observé dans le service du Professeur J. WARTER, que nous nous sommes proposés, sur son instigation, d'étudier les manifestations cardiovasculaires de cette maladie.

Une première partie de ce travail sera consacrée à une revue rapide des étapes qui jalonnent l'histoire du syndrome de Marfan et à l'étude de ses principales manifestations anatomocliniques. Notre cas nous amènera, dans une deuxième partie, à approfondir les altérations cardio-vasculaires déterminées par cette dysmorphie viscérale et tissulaire ; à entreprendre leur étude clinique et anatomopathologique. Enfin, nous nous efforcerons d'éclairer, dans une certaine mesure, l'étiopathogénie et de préciser les limites de ce syndrome dans la pathologie.

HISTORIQUE

C'est à la séance de la Société Médicale des Hopitaux de Paris du 28 février 1896, que Marfan rapporte l'observation princeps de la maladie qu'il décrit comme étant "un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement". Cette description comporte tous les éléments étymologiques du nom qu'il propose à cette malformation : la dolichosténomélie (δολιχὸς : long ; στενὸς : étroit ; μέλος : membres).

En 1902, Achard, frappé par une partie de la description de Marfan : "l'aspect général est celui d'une main très longue, très mince, aux doigts fléchis. C'est celui de pattes d'araignée", propose de désigner la dolichosténomélie par le terme d'arachnodactylie. Dénomination pittoresque, quoique limitant l'aspect morphologique aux mains, mais qui sera néanmoins adoptée à l'étranger.

Dès 1912, Salle (181) rapporte le premier cas avec lésions cardiaques chez un nourrisson de 2 mois 1/2.

Le terme d' "acromacrie" proposé en 1913 par Pfaundler, a le défaut de prêter à confusion avec l' "acromicrie" et de limiter également l'affection à un aspect dysmorphique des extrémités.

La coexistence de l'ectopie du cristallin et de la dolichosténomélie, signalée dans l'observation de Borger, a surtout été mise en évidence par deux ophtalmologistes anglais : Ormond et Williams (151) en 1924, une étude complète des lésions oculaires ayant été faite par Drouin en 1939 (54).

C'est dès 1926 que Piper et Irvine Jones (160) font la première étude d'ensemble des lésions cardiovasculaires ; mais ce ne sera qu'en 1942 que Baer (15) rapportera le premier cas de dilatation

anévrismale de l'aorte tandis qu'une lésion extrêmement intéressante pour la pathogénie du syndrome de Marfan, considérée actuellement comme la plus importante et la plus fréquente : l'anévrisme disséquant de l'aorte, ne fut décrit pour la première fois, qu'en 1943, par Etter et Glover (59).

En 1931, Weve (223) avait déjà, à propos de 33 cas de dolichosténomélie dans six familles, précisé le caractère congénital et héréditaire de la maladie et proposé le terme de : "Dystrophia mesodermalis congenita typus Marfan" puisque les malformations caractéristiques semblent dues à un trouble du développement de certains tissus d'origine mésodermique.

En 1956, Mac Kusick (128) dans son étude remarquable des maladies du tissu conjonctif d'origine héréditaire, y considère le syndrome de Marfan et groupe tous les signes cliniques pour en faire un ensemble cohérent.

Les appellations multiples, reprenant, limitant ou élargissant la description de l'auteur, se fondent logiquement dans le terme de syndrome de Marfan qui apparaît définitivement dans la littérature vers 1937-1938 (Roch-Clément) (174 - 39).

Si 18 ans après la première publication, en 1914, on ne comptait que six cas de dolichosténomélie, Marfan en 1938 (137) peut faire état de 150 cas, dans la littérature ; Goyette et Palmer en 1953, citent 350 cas, dont 33 autopsiés, auxquels MacKusick en 1955, ajoute 105 cas personnels.

De nos jours, plus de 500 cas décrits, se rapportent à cette maladie qui, tout d'abord exceptionnelle, devient plus familière avec la connaissance de ses formes mineures, A la clinique Médicale A, nous en avons vu 11 cas en un an environ.

La littérature mondiale s'est ainsi progressivement enrichie, non seulement en descriptions purement morphologiques, mais surtout dans l'étude des manifestations cardiovasculaires considérées, à juste titre, comme les plus importantes, en recherches histopathologiques, pathogéniques et biochimiques. Depuis près de 20 ans en effet, l'ensemble des publications, se réfère essentiellement aux problèmes cardiovasculaires, et depuis 1952, les études histochimiques tentent de préciser les aberrations métaboliques intimes de la maladie, en corrélation avec certaines études expérimentales (Ponsetti, 1952) (162) sur la reproduction des lésions du type Marfan, par le bêta-aminopropionitrile isolé du Lathyrus Odoratus (Bean-Dasler-Churchill-Ponseti) (12 - 13 - 14 - 37 - 45 - 46 - 47 - 162).

Ainsi, en 67 ans, cette curieuse dolichosténomélie a su prendre une place importante en pathologie cardiovasculaire, mais aussi dans les maladies du collagène, dans le sens large du terme, et intéresser, par là même, la biochimie de ces tissus et de ses différents constituants.

DESCRIPTION CLINIQUE

Avant de brosser rapidement le tableau de l'ensemble des manifestations cliniques qui, avec les aspects cardiovasculaires, forment la séméiologie essentielle de la maladie de Marfan, il nous semble utile d'insister sur l'existence de formes frustes de ce syndrome, dont Marfan évoquait l'existence dès 1938 (137) et dont Golden a repris l'étude en 1959 (76).

En effet, on sait que cette affection consiste en une altération héréditaire du tissu conjonctif qui est susceptible de s'exprimer partout où ce tissu est présent. La chaîne polydysplasique qui commande son hérédité, détermine l'association des différents éléments qui peuvent être diversement présents ou associés, selon la pénétrance du gène, tant chez un même individu que dans l'hérédité d'une famille.

Aussi est-il nécessaire d'avoir présent à l'esprit l'ensemble du tableau devant les manifestations mono ou paucisymptomatiques rentrant dans le cadre pathologique que nous nous proposons de décrire et que seule une enquête génétique permettra souvent de reconstituer.

Bien avant la description de Marfan, les peintres du XIV° siècle, avaient exprimé ce qui représentait l'idéal féminin de leur époque en des portraits évoquant la dolichosténomélie ; témoins, la Madone de Donatello, la Sainte Madeleine de Carlo Crivelli, ainsi que certaines Madones de Botticelli.

Ces peintres et les premiers auteurs ne voyaient que l'aspect purement morphologique de la maladie. La longueur et la gracilité des membres, pour être les éléments les plus frappants, ne sont ni les plus importants, ni les plus grands. En effet, le syndrome comporte :

- des altérations de l'appareil locomoteur,
- des altérations oculaires,
- des altérations viscérales : cardiaques et aortiques.

APPAREIL LOCOMOTEUR

Parmi les premiers termes de Dolichosténomélie (Marfan, 1896), Arachnodactylie (Achard, 1902), Acromacrie (Pfaundler, 1913) ou Dolichomélie (Marfan 1938), seul le premier évoque assez parfaitement le tableau morphologique réalisé.

L'aspect est en effet celui d'un allongement notable avec un certain degré d'amincissement des os des quatre membres, allongement et amincissement allant en décroissant des extrémités à la racine des membres.

La taille est notablement au-dessus de la normale, souvent dès la naissance : allant jusqu'à 63 cms au lieu de 50. A l'âge adulte ces sujets ont des tailles variant entre 180 et 200 cms. Mais surtout la croissance est plus précoce, plus rapide, des enfants de 12 à 13 ans atteignant 1 m, 75.

Si l'âge osseux de ces adolescents est souvent de 3 ou 4 années supérieur à l'âge réel, les épiphyses étant en conséquence beaucoup plus précocement soudées, la taille a néanmoins pu devenir franchement anormale.

Cet accroissement de la taille est dû à l'allongement des membres inférieurs, car la colonne vertébrale n'est pas allongée, elle est même, comme nous le verrons plus loin, souvent raccourcie par une cyphose ou une cyphoscoliose, quoique cependant le cou puisse paraître plus allongé.

L'allongement du segment inférieur du corps (bord supérieur de la symphise pubienne-plan du sol) phénomène normal à partir de trois ans, est ici considérablement exagéré. Le rapport :

$$\frac{\text{Segment inférieur}}{\text{Segment supérieur}}$$ qui est égal à 1 vers l'âge de 10 ans,

critère de développement harmonieux, est ici franchement inversé et supérieur à 1.

En effet, les os de la jambe sont très allongés, leurs diaphyses sont minces, leurs épiphyses grèles. L'allongement porte également sur la cuisse, quoique proportionnellement un peu moins prononcé que celui de la jambe. La malformation va en diminuant de l'extrémité à la racine, l'ensemble des membres est allongé si bien que les grands enfants dolichomèles, semblent montés sur des échasses.

L'allongement est très frappant également aux membres supérieurs : les avant-bras sont longs, leurs os minces, leurs épiphyses, aux poignets et aux coudes, peu saillantes. Le bras est allongé, l'humérus légèrement aminci. L'ensemble du membre supérieur est allongé de sorte que la grande envergure est nettement supérieure(8 à 15 cm) à la taille, qu'elle égale ou dépasse de 5 cms normalement.

Mais la gracilité et la longueur des membres est surtout frappante au niveau des mains et des pieds :

- Les mains sont remarquables par l'allongement très grand de tous les os qui en constituent le squelette, les métacarpiens et les trois phalanges sont tous plus longs que chez un sujet de même âge. Le médius peut atteindre 14 cm au lieu de 11 normalement, l'annulaire est parfois plus long que ce médius. L'amincissement accompagne l'allongement, il est démontré par la vue et par l'examen radiologique. L'aspect général est celui d'une main très longue, très mince, aux doigts effilés.

- Souvent la dolichosténomélie s'accompagne de rétractions tendineuses de divers muscles ; lorsqu'elles se produisent sur les tendons des fléchisseurs, des doigts, elles maintiennent ceux-ci plus ou moins fléchis, et comme ils sont longs et minces, la main ressemble à une patte d'araignée.

- Le pied également est extrêmement allongé avec souvent saillie exagérée du calcanéum formant comme un éperon. Les orteils sont déformés comme les doigts (parfois orteils en marteau) mais, comme à l'état normal, leur taille va en décroissant du premier au cinquième. La voûte du pied est ordinairement affaissée, déterminant un pied plat, ce qui, avec l'absence presque totale du pannicule adipeux, la minceur des muscles fait paraître cet article encore plus grand.

Les anomalies osseuses de la dolichosténomélie s'accompagnent toujours d'une gracilité et d'une hypotonie des muscles, si marquées qu'on croit à leur atrophie ; cependant leur force est normale, leurs réactions électriques sont présentes, et les réflexes normaux. A l'atonie musculaire s'ajoute un allongement et un relachement des ligaments ce qui entraîne une flexibilité exagérée des articulations des membres, des tendances aux luxations spontanées et récidivantes ; cubitus valgus, et genu valgum y sont présents fréquemment.

La minceur extrême ou l'absence du pannicule adipeux ajoute encore à la maigreur, présente dans 76 % des cas, qui fait paraître la taille encore plus haute.

"L'allongement et l'amincissement des os des membres, beaucoup plus marquées à leurs extrémités distales, l'élévation anormale de la taille, la gracilité et l'hypotonie des muscles, la minceur du pannicule adipeux, constituent le syndrome fondamental de la dolichosténomélie" écrivait Marfan en 1938.

A ces caractères essentiels s'associent d'autres anomalies de l'appareil locomoteur, la plupart congénitales, d'autres développées après la naissance, elles peuvent manquer et doivent être considérées comme caractères secondaires.

Au niveau du crâne et de la face ; la plupart des dolichomèles sont dolichocéphales (80 %), souvent leur nez est un peu long avec prognathisme supérieur, la voûte du palais est ogivale à plusieurs degrés, beaucoup ont le visage asymétrique.

Les anomalies thoraciques et la cyphoscoliose n'interviennent pas seulement dans le contexte morphologique, mais nous intéressent par les modifications cardiovasculaires qu'elles peuvent déterminer à elles seules.

Le diamètre biacromial est diminué, le thorax est étroit, aplati d'avant en arrière avec toute une gamme de déformations : thorax en entonnoir (funnelchest-trichterbrust-pectus excavatum), thorax en bréchet, ensemble de malformations dues à la croissance excessive en longueur des côtes, ou peut-être, à l'atrophie des fibres antérieures du diaphragme. Souvent, même,il existe une asymétrie des deux côtés du thorax.

En grandissant, les dolichomèles deviennent habituellement (58 %) cyphoscoliotiques, les déformations apparaissent plus ou moins longtemps après la naissance. Si dans l'arachnodactylie la coexistence d'une spina bifida est possible, les cyphoscolioses ne sont en rapport ni avec cette éventualité, ni avec des vertèbres surnuméraires.

A l'examen radiologique, la déformation ressemble à une scoliose rachitique, bien que sur les os des membres on ne rencontre que rarement les stigmates du rachitisme. On a fait intervenir dans la pathogénie de ces cyphoscolioses la gracilité des muscles dorsaux, la fragilité du ligament vertébral antérieur, une ostéoporose particulièrement précoce et marquée, qui avec la minceur des corticales des corps vertébraux, la moindre résistance des disques intervertébraux, conduit à des tassements ou glissements antérieurs des vertèbres. La scoliose est généralement à prédominance lévoconvexe, elle accentue encore les déformations et l'asymétrie costale, quant au sommet de la cyphose, il est habituellement au niveau de le 6° vertèbre dorsale.

LES ANOMALIES OCULAIRES

Elles sont très fréquentes : 50 % pour Ormond et Williams (151) de 40 à 70 % pour MacKusick (127). Elles furent surtout étudiées dans la thèse de Drouin en 1939 (54).

Leur fréquence est telle que souvent l'ophtalmologiste sera le premier consulté et amené à porter le diagnostic de Marfan ; ces anomalies ne sont pas constantes, elles peuvent manquer complètement dans certaines familles, (pénétrance différente du gène) leur absence ne fera donc pas rejeter le diagnostic si d'autres signes sont suffisamment présents. Enfin ces lésions ne sont pas spécifiques et se retrouvent dans d'autres syndromes qui héréditairement sont en corrélation avec le syndrome de Marfan ; états dysraphiques (von Passow) syndrome de Marchesani.

Les lésions les plus souvent observées (62 % Mackusick) sont l'ectopie du cristallin, souvent bilatérale, avec luxation en haut et en dedans dans 25 % des cas (Touraine) (206), elle peut se compliquer de luxation complète. Parfois le cristallin est luxé dans le corps vitré, parfois il se déplace dans la chambre antérieure. Un décollement rétinien vient aggraver l'état oculaire soit spontanément, soit après extraction d'un cristallin luxé.

Ce cristallin ectopique peut présenter des anomalies de taille et de volume (micro et sphérophakie), des colobomes, des cataractes congénitales. Enfin, les mouvements du globe oculaire déterminent très souvent un tremblement de l'iris (iridodonésis) la membrane irienne n'étant plus soutenue par le cristallin déplacé, subit une sorte de flottement aux points où celui-ci fait défaut. L'hétérochromie irienne s'y associe fréquemment.

Dans le syndrome de Marfan, la myopie peut être considérable, un myosis serré ne cédant pas à l'action des mydriatiques, nystagmus et strabisme congénital peuvent s'observer.

On a très longtemps discuté de la valeur des altérations du cristallin, d'origine ectodermique, dans le cadre d'une affection mésodermique tel le Marfan.

On sait aujourd'hui que l'anomalie essentielle porte moins sur le cristallin que sur ses ligaments suspenseurs (anneau de Zinn) qui eux, sont mésodermiques. Ils sont minces, distendus, voire rompus. Le ligament inférieur étant le plus souvent atteint ce qui entraîne une luxation de la lentille vers le haut.

Ces altérations ligamentaires s'associent également à une hypoplasie des muscles dilatateurs de l'iris et font entrer les lésions oculaires dans le cadre des atteintes du mésoderme.

AUTRES ANOMALIES

En dehors des atteintes cardiovasculaires dont l'étude sera entreprise plus loin, d'autres altérations sont fréquemment associées.

Au niveau de l'oreille externe, le pavillon paraît parfois agrandi, pointu, ses saillies et dépressions sont moins nettement marquées et de direction anormale, ses cartilages sont amincis. Une surdité congénitale accompagne souvent le syndrome de Marfan. On a tenté de la rattacher à des altérations des tissus élastiques au niveau des canaux semi-circulaires et de la trompe d'Eustache.

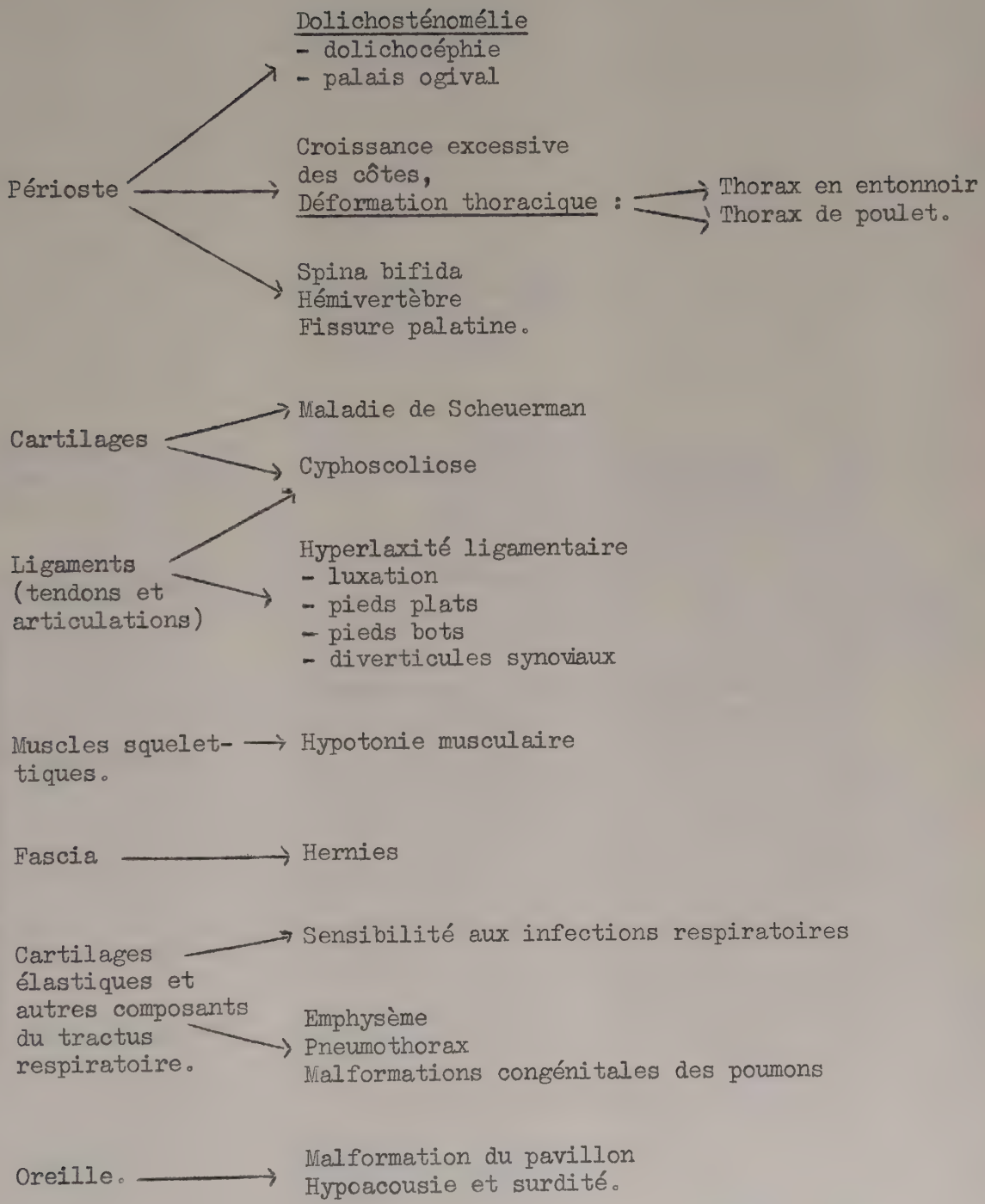
Enfin la laxité des tendons musculaires et la fragilité des muscles sont la source de hernies fréquentes.

L'ensemble des manifestations morphologiques est rappelé dans le tableau I, emprunté à Mackusick. Nous y retrouverons des altérations déjà décrites, intéressant les formations mésodermiques ainsi que leurs conséquences pathologiques.

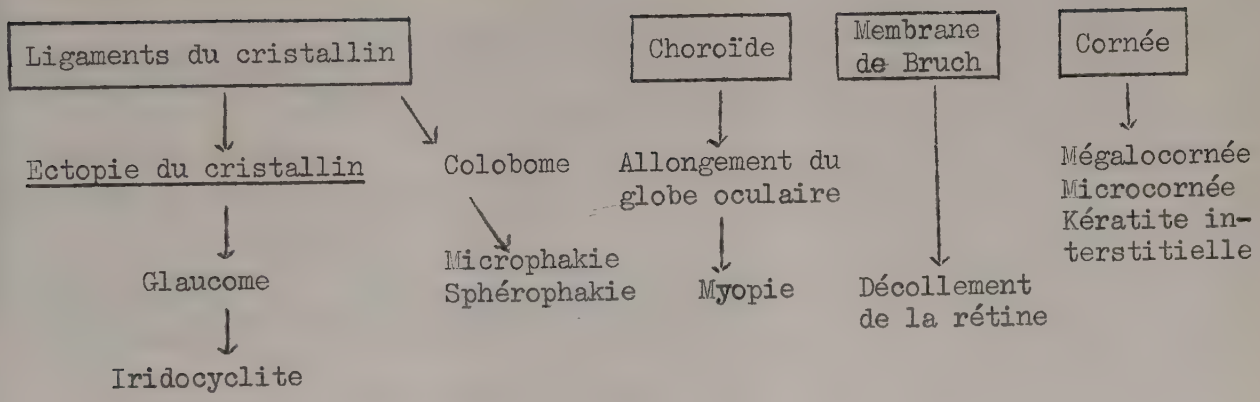
Nous ne saurions prolonger plus avant les descriptions de ce syndrome aux manifestations multiples, aux corrélations nombreuses, dont nous reparlerons dans le chapitre de l'hérédité et de la pathogénie. En effet, les lésions cardiovasculaires sont, nous l'avons dit, les plus graves, elles conditionnent l'évolution mortelle de la maladie et vont, après la description de notre cas, retenir notre attention.

TABLEAU (SELON MACKUSICK) DES ANOMALIES
SQUELETTIQUES, OCULAIRES ET CARDIOVASCULAIRES
ET DE LEURS CONSEQUENCES PATHOLOGIQUES

SQUELETTE ET APPAREIL LOCOMOTEUR



ATTEINTES OCULAIRES



ANOMALIES CARDIOVASCULAIRES

Média aortique → Anévrisme fusiforme → Insuffisance aortique → Angor pectoris insuffisance cardiaque
Média aortique → Anévrisme disséquant
Média aortique → Coartation de l'aorte, canal artériel

Veines → Varices

Cordons tendineux → Insuffisance mitrale, rupture des cordons

Média pulmonaire → Anévrisme disséquant
Média pulmonaire → Dilatation idiopathique congénitale

Endocarde et myocarde → Foramen ovale
Endocarde et myocarde → Bloc de branche, Bloc auriculoventriculaire, Fibrillation auriculaire
Endocarde et myocarde → Tetralogie de Fallot

Valvules → Insuffisances, Endocardites

CAS PERSONNEL

Mademoiselle T... Lucienne est une malade de 39 ans, ouvrière dans une usine textile de la région. Elle est admise à la clinique Médicale A le 18 février 1960, pour un état fébrile permanent au-dessus de 38°, inexpliqué, évoluant depuis novembre 1959, soit deux mois et demi.

Depuis le début du mois de novembre 1959, la malade se sent très asthénique, légèrement anorexique, elle ressent quelques frissons isolés, tous les deux ou trois jours, le soir vers 19 heures. Le 11 Novembre, à l'occasion d'un frisson particulièrement important, la température est à 39°5 dans la soirée, elle restera entre 38°5 et 39° (avec prédominance matinale) à partir du 11 novembre jusqu'à sa date d'admission. Il persiste quelques frissons jusqu'au 16 novembre, date à laquelle la malade s'alite devant l'accentuation de son anorexie et l'asthénie interdisant toute activité physique.

Un premier examen médical, pratiqué en novembre au domicile de la malade, ne permet pas de préciser l'étiologie de cette température. Il n'existe pas de foyer infectieux décelable, un traitement par la Tifomycine puis l'oléandomycine n'amène aucune amélioration des troubles subjectifs ni de régréssion de la température qui reste à 39°.

Les examens complémentaires pratiqués en décembre 1959 montrent une accélération de la vitesse de sédimentation (50/54) une leucocytose à 10.500, dont 77 % de polynucléaires neutrophiles, les globules rouges sont à 3.790.000, l'hémoglobine à 76 %. La ponction sternale montre une moelle riche sans altérations pathologiques. Au sédiment urinaire, présence de leucocytes polynucléaires, quelques hématies ; entérocoques et colibacilles à l'uroculture.

Devant la persistance de cet état fébrile, l'altération progressive de l'état général avec amaigrissement de 5 Kgs en 3 mois, asthénie rebelle, accentuation de la paleur et dyspnée, la malade nous est adressée.

A l'examen, femme de 39 ans, en assez mauvais état général, pâle, lèvres discrètement cyanosées, légèrement dyspnéique à 24 cycles respiratoires par minute, fébrile à 38°8, frappant d'emblée par son aspect morphologique très particulier.

En effet, malgré une cyphoscoliose dorso-lombaire basse lévoconvexe très marquée, la taille reste de 1 m, 67 pour un poids de 73 kgs, 700. Cette cyphoscoliose importante détermine une déformation considérable de la colonne et de l'hémithorax gauche. Le sommet de la cyphose se situant aux environs de D 12, la scoliose, sinistroconvexe est centrée sur D 8. Le télescopage des corps vertébraux est intense, les côtes inférieures arrivent sur les crêtes iliaques, la malade marche fortement courbée vers l'avant. Cette déformation cyphoscoliotique est apparue vers l'âge de 20 ans et n'aurait plus évolué depuis l'âge de 31 ans.

De plus, il existe chez cette malade un allongement démesuré des quatre membres, prédominant essentiellement sur les extrémités : les membres supérieurs sont fort longs et grèles, la peau est fine, les muscles peu développés. L'envergure totale est de 2 m 02 pour une taille, rappelons le, de 1 m 67. L'humérus mesure 40 cm, le cubitus 31 cm, la main surtout est très longue, avec des métacarpiens (3° et 4°) de 8,5 cm, un médius de 13 cm et un annulaire de 12,5 cm. Ses doigts sont de plus extrêmement minces, effilés, il existe un hypocratisme digital net.

Les membres inférieurs sont également longs et graciles : 99 cms du talon au grand trochanter, pied de 23 cms de long (chausse du 43 depuis l'âge de 20 ans) genu valgum, absence de tissu cellulaire sous cutané, pilosité importante des jambe s complètent le tableau.

A la dolichosténomélie, la cyphoscoliose s'ajoutent d'autres particularités morphologiques : dolichocéphalie(circonférence du crâne de 56 cms), léger prognathisme supérieur avec rebord orbitaire saillant, racine

du nez large, écartement et allongement des deux incisives supérieures, le palais osseux étant normal.

On est également frappé par la grande taille des globes oculaires, par la myopie (O.D. : -18 dioptries, O.G. : -15 D.) existant depuis l'âge de 9 ans. Enfin, à noter, la présence d'un vitiligo étendu, constitué progressivement depuis 6 ans.

Le reste de l'examen somatique ne montre pas de modifications neurologiques, pleuropulmonaires, digestives : le foie n'est pas augmenté de volume. Il n'y a pas d'adénopathies périphériques, rate non palpable (quoique légèrement percutable), la thyroïde est modérément et régulièrement augmentée de volume.

Cet ensemble morphologique nous fait poser le diagnostic de syndrome de Marfan avec ses lésions osseuses et oculaires.

Du côté familial, le père de cette malade connu comme "très grand" est décédé subitement d'une "affection cardiaque" à l'âge de 32 ans, le frère de Mlle T., que nous avons examiné à plusieurs reprises, mesure 1 m 98, pour 70 kgs, a une envergure de 2 m 05, chausse du 46, a un thorax en entonnoir et présente un gros souffle systolique organique mésocardiaque.

L'examen de l'appareil cardiovasculaire complètera le syndrome et apportera la solution au problème de la pyrexie prolongée.

La tension artérielle est de 13/8, les bruits du coeur réguliers à 93 pulsations par minute. La pointe bat sous le sein gauche, assez à l'extérieur, la palpation est normale. Par contre à l'auscultation on découvre un souffle systolique intense assez rude, situé au niveau de la pointe et irradiant vers l'aisselle ; souffle systolique également de même

intensité au niveau du 3° espace intercostal gauche, irradiant fortement dans toute l'aire cardiaque. Les pouls périphériques sont tous perçus, il n'y a pas d'oedème lombaire, pas de troubles trophiques des deux membres inférieurs, il existe un léger oedème malléolaire et prétibial.

Les anomalies morphologiques imposaient le diagnostic de syndrome de Marfan, la connaissance des atteintes cardiovasculaires de cette maladie nous a fait porter le diagnostic d'endocardite maligne lente devant l'association de la pyrexie au souffle systolique cardiaque et à l'aspect morphologique.

A la radiographie du thorax, il existe une cyphoscoliose dorsale, pas de foyer parenchymateux évolutif, pas d'épanchement pleural, le diaphragme est mobile. L'aorte est opaque, silhouette cardiovasculaire agrandie, avec légère hypertrophie du ventricule gauche.

Biologiquement, la vitesse de sédimentation globulaire est à 45/89, leucocytose à 12.800 dont 88 % de polynucléaires neutrophiles, anémie hypochrome et ferriprive (Hb. : 78 % ; G.R. : 4.200.000,fer sérique : 0,46 mgr % o), fibrinémie à 7,55 gr %o, antistreptolysines à 12 unités par cm3, les urines contiennent de l'albumine à l'état de traces ; au sédiment : rares leucocytes et hématies, quelques cellules épithéliales, uroculture stérile.

Les hémocultures répétées confirmeront le diagnostic clinique en montrant la présence, à 7 reprises, de streptocoques anaérobies très sensibles à la pénicilline et à l'erytromycine, sensibles à la chloromycétine, peu sensibles à la streptomycine et à la tétracycline.

L'instauration d'une thérapeutique antibiotique et antiinflammatoire (pénicilline 3 millions par jour, streptomycine 1 gr. érytromycine 1 gr. cortancyl : 0,010 ; aspirine 2 grs) amène en 48 heures une chute de la température à 37° le matin, 37°5 le soir. L'augmentation à 5 millions de la pénicilline permit une négativation des hémocultures dès le 18-2, une leucocytose à 7.800 et une apyrexie complète contrôlée régulièrement pendant six mois.

Le cas de cette malade était désormais clair : Endocardite maligne lente à streptocoques anaérobies, évoluant toutefois sur un terrain particulier : celui d'une maladie de Marfan morphologiquement typique. Seule restait à préciser la nature de l'atteinte cardiovasculaire antérieurement présentée par cette malade.

Les données auscultatoires évoquaient la possibilité d'une communication interventriculaire, vu l'intensité du souffle systolique mésocardiaque à irradiations multiples, toutefois le souffle systolique de pointe à irradiation axillaire n'excluait pas la participation d'une insuffisance mitrale, enfin le maximum du souffle au 3° espace intercostal gauche n'écartait pas non plus un rétrécissement pulmonaire.

La radiographie standard du thorax, vu les déformations thoraciques marquées, ne permettait, outre une silhouette cardiovasculaire agrandie dans son ensemble, de préciser plus avant les lésions orificielles. l'aorte ne présentait pas de déformations notables.

L'angiocardiographie a été difficile à pratiquer et à interpréter, vu la cyphoscoliose et la dyspnée de la malade. Après injection du produit de contraste on note une opacification de l'oreillette droite, du ventricule droit, une forte dilatation de l'infundibulum pulmonaire, les artères pulmonaires étant bien visibles. Il n'est pas possible d'affirmer l'existence

d'une communication interventriculaire, car sur aucun des clichés on ne note une opacification de l'aorte ou de ses branches. On pourrait penser à un rétrécissement pulmonaire (Dr P. WARTER).

L'évolution de cette endocardite maligne lente, survenant sur ce terrain si particulier, fût favorable. Admise à la clinique le 18 janvier, elle la quittait le 16 mars, soit après deux mois d'hospitalisation, mais après une apyrexie d'un mois environ, les hémocultures étant négatives depuis le 18 février.

La malade a été réhospitalisée à deux reprises pour contrôle : en avril et en juin 1960, l'état général était satisfaisant, pas de température, leucocytose à 6.800 par mm3, fibrinémie normale, vitesse de sédimentation à 3/8. Trois ans plus tard, en mai 1963, la malade est en bonne santé apparente, l'état fonctionnel cardiorespiratoire est satisfaisant.

Toutefois, n'ayant pu poursuivre nos investigations, sous forme de cathérisme, nous n'avons pu préciser la nature de la lésion cardiovasculaire en cause.

MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES

Apparues les dernières dans la description du syndrome, elles lui confèrent un intérêt renouvelé et en font la gravité. Leur fréquence est diversement appréciée par le clinicien, pour lequel les manifestations cardiovasculaires sont fréquentes et par l'ophtalmologiste qui les voit plus rarement par rapport à tous ses cas d'arachnodactylie reconnus grâces aux lésions oculaires. Ici encore intervient l'aspect héréditaire avec pénétrance individuelle et familiale différente du gène et surtout les formes à prédominance cardiaque essentielle.

Toutefois la fréquence apparaît la même que celle des lésions oculaires (40 à 50 % selon les auteurs), fait remarquable,ce sont elles qui conditionnent en général les formes graves et mortelles du syndrome puisque dans la quasi totalité des cas anatomocliniques rapportés, la mort était due aux lésions cardiovasculaires.

Il ne faudra pas considérer, comme manifestations cardiovasculaires propres au syndrome de Marfan, les souffles systoliques ou holosystoliques par coeur pulmonaire chronique, dus en propre aux déformations thoraciques et vertébrales, mais dont il faut toutefois tenir compte, ces déformations faisant partie intégrante du syndrome.

L'âge de survenue de ces troubles cardiovasculaires est extrêmement variable, de même que l'âge de l'issue fatale qu'ils déterminent. Pour MacKusick, il s'étale entre 10 mois et 55 ans, ce dernier âge étant une limite extrême, puisque l'ensemble des décès par atteinte cardiovasculaire de cette maladie se situe aux alentours d'une moyenne de 35 ans.

Quant à l'influence du sexe, il est à noter d'une part, que l'ensemble des manifestations morphologiques et viscérales du syndrome de Marfan, n'atteignent préférentiellement aucun des deux sexes, il en est de même pour les affections cardiovasculaires. Enfin, il ne semble pas qu'il y ait de différences raciales.

Jusqu'en 1942-43 les manifestations cardiovasculaires de la dolichosténomélie étaient rangées dans le cadre des malformations cardiaques congénitales. Les autopsies portant sur des nouveaux-nés ou des enfants, faisaient régulièrement état de défauts septaux, essentiellement interauriculaire, et en avaient fait la principale manifestation de ce syndrome.

Ce n'est que lorsque l'étude des adultes fut régulièrement et anatomiquement entreprise qu'il devint évident que les anomalies structurales des gros vaisseaux était bien plus fréquentes et plus importantes quant à leur signification clinique. Toutefois les publications rapportant des anomalies des gros vaisseaux essentiellement de l'aorte, associées à l'arachnodactylie, furent longtemps rares et seuls les travaux de Baer (1942) et Etter et Glover (1943) décrivant, l'un une dilatation anévrismale de l'aorte, l'autre un anévrisme disséquant, attireront définitivement l'attention sur ces manifestations si particulières du syndrome.

A l'aide d'une revue des différents cas signalés dans la littérature, nous allons successivement étudier la fréquence, puis la nature des différentes lésions cardiovasculaires, leur étude anatomopathologique nous permettra par la suite d'aborder la physiopathologie et la pathogénie de ces altérations.

Fréquence

Dans une étude anatomoclinique portant sur 28 malades, Marvel et Genovèse (139) notent une atteinte cardiovasculaire précise dans 25 cas soit 89 %. S'il est des familles où l'atteinte cardiaque est exceptionnelle, dans d'autres la fréquence élevée des manifestations cardiovasculaires est franchement anormale.

Cette fréquence augmente d'ailleurs avec l'âge, pour des raisons que nous verrons. Si ces atteintes peuvent demeurer latentes pendant de nombreuses années et ne se révéler cliniquement que chez l'adulte, souvent tardivement (Jouve-Breton) (99-27), leur évolution devient alors rapidement défavorable dès les premiers signes d'insuffisance cardiaque. En effet, si certains signes auscultatoires, attirant l'attention, ont parfois précédé l'issue fatale de 9 ans (Mackusick) la survie après l'installation des premiers signes d'insuffisance cardiaque est en moyenne de 20 à 24 mois.

L'atteinte cardiaque du syndrome de Marfan n'est pas une cardiopathie congénitale, c'est une cardiopathie potentielle, d'où les variations et erreurs statistiques englobant les enfants. Mackusick affirme qu'il ne s'agit pas à proprement parler de malformations congénitales, et reprend le terme de Govers (1902) ; il parle d'abiotrophie, définissant l'état d'un tissu dont la capacité fonctionnelle est limitée dans le temps, par suite d'une faiblesse constitutionnelle ou d'une erreur de métabolisme ; la faiblesse est présente à la naissance, elle n'est peut-être pas décelable par les techniques histologiques habituelles, elle ne s'exprimera que plus tard dans la vie extra-utérine, parfois très tard.

En effet, si les manifestations cardiovasculaires sont parfois tardives, par contre les lésions histologiques sont très précoces, moins de 10 % des dolichomèles ont un coeur normal au contrôle anatomique, et des lésions histologiques évidentes se rencontrent déjà chez le nourrisson.

Nature

Pour entreprendre l'étude des manifestations cardiovasculaires du syndrome de Marfan, il convient de définir, quelles sont les lésions rentrant dans ce cadre, et d'entreprendre leur classification suivant leur fréquence et leur intérêt clinique.

Nous verrons ainsi qu'il s'agit bien plus souvent de lésions vasculaires que typiquement cardiaques. Nous présenterons la classification ci-dessous, guidés dans son établissement par le siège et la nature de l'atteinte, sachant qu'il importe de distinguer deux types d'atteintes cardiovasculaires.

- Un premier groupe, le plus important, comportant les lésions aortiques, pulmonaires et valvulaires, reconnaissant une base histologique précise. Il constitue un ensemble cohérent au même titre que les autres anomalies somatiques et fait partie intégrante du Marfan.

- Un second groupe rassemblant les malformations congénitales cardiovasculaires les plus diverses qui ne sont souvent que de simples associations.

TABLEAU ANALYTIQUE DES MANIFESTATIONS
CARDIOVASCULAIRES DU SYNDROME DE MARFAN

Lésions aortiques

- anévrismes fusiformes
- anévrismes disséquants
- dilatation de l'anneau sigmoïdien
- combinaison des trois précédentes lésions
- coartation de l'aorte
- sténose aortique
- hypoplasie simple de l'aorte
- persistance du canal artériel

Lésions de l'artère pulmonaire

- dilatation anévrismale fusiforme
- anévrisme disséquant
- dilatation idiopathique congénitale
- sténose orificielle pulmonaire
- altération microscopique de la média.

Lésions endocardiques

- valvulaires
    - mitrales
    - aortiques
    - tricuspides
- pariétales
- endocardites bactériennes

Défauts septaux

- communication interauriculaire
- communication interventriculaire
- tétralogie de Fallot.

Lésions myocardiques et troubles du rythme

- cardiomégalie
- blocs de branche
- blocs auriculoventriculaire
- tachycardies auriculaires.

Anomalies associées

- hypertension artérielle, syphilis
- rhumatisme articulaire aigu.

Rôle des déformations thoraciques

- Pectus excavatum.

Manifestations veineuses

- Dilatations veineuses variqueuses
- Dilatations veineuses anévrismales.

Lésions aortiques

Elles sont souvent les plus graves et les plus fréquentes. Goyette et Palmer (82) sur 33 contrôles anatomiques notent 23 lésions aortiques, dont 12 anévrismes disséquants. Marvel et Genovèse (139), les trouvent 16 fois sur 25 cas de lésions cardiaques évidentes. Deux tiers des 26 cas de Mackusick ont des lésions aortiques ; Griffin (85) sur 21 études anatomocliniques trouve 17 fois une lésion de la média aortique qui n'est donc pas constante mais qui ne fait jamais défaut lorsqu'il s'agit d'atteintes aortiques.

Enfin, les atteintes aortiques apparaissent de nos jours plus fréquentes car elles peuvent être diagnostiquées précocement, bien avant l'issue fatale, par les études angiocardiographiques (7 cas de Steinberg-Finby) (196).

La siège d'élection de ces lésions est la portion initiale de l'aorte, dès son origine, immédiatement au-dessus des valvules sigmoïdes, au niveau du sinus de Valsalva. On a tenté d'expliquer physiquement cette localisation élective en invoquant l'influence des pressions de l'ondée sanguine. La loi de Laplace détermine la tension pariétale dans un tuyau comme étant le produit de la pression intraluminaire par le rayon, or, c'est à l'origine de l'aorte que la pression systolique et le rayon sont les plus grands. Les facteurs hémodynamiques permettent l'expression plus parfaite de la tare génétique. Dès que l'insuffisance aortique, qui accentue la pression systolique, et dès que la dilatation de l'aorte, qui augmente le rayon, sont installés, se constitue un cercle vicieux qui aggrave les lésions. Mais, les moyens mécaniques sont eux-mêmes expérimentalement incapables de déterminer des lésions aortiques, telles celles que nous allons étudier.

L'atteinte des autres portions de l'aorte, ainsi que celle des autres gros troncs (carotidiens, tronc brachiocéphalique, iliaques primitives) est rare, mais non exceptionnelle. Au niveau de l'aorte thoracique descendante : trois cas de Marvel et Genovèse (139) Soulié (193) et Carpent (32) sont à signaler ; pour les localisations abdominales, rappelons les cas de Mouren-Soulié (145 - 193), Breton et Coll (27).

Nous étudierons essentiellement du fait de leur prépondérance, numérique par rapport aux autres atteintes aortiques :

- les anévrismes aortiques fusiformes par distension
- les anévrismes disséquants
- les insuffisances aortiques.

Les anévrismes aortiques fusiformes par distension

Ils sont les principales manifestations vasculaires de la maladie, décrits pour la première fois en 1942 par Baer et Coll (15). Ils sont retrouvés dans 60 à 70 % des cas autopsiés ; une telle fréquence apparemment un peu surprenante est explicable par deux faits :

- certains anévrismes de petit volume, en particulier intrapéricardiques, peuvent fort bien rester méconnus, du vivant du malade,
- les malades faisant l'objet d'autopsies sont surtout ceux qui sont morts d'atteinte cardiovasculaire.

Ces anévrismes sont habituellement fusiformes et siègent sur la portion ascendante de la crosse, commençant juste au dessus des sigmoïdes pour se terminer, généralement, à très courte distance du tronc brachiocéphalique.

La localisation la plus fréquente et la plus anciennement connue est la région du sinus de Valsalva, portion initiale de l'aorte intrapéricardique. On décrit trois sinus situés chacun au-dessus de la sigmoïde correspondante ; des sinus droit et gauche partent les artères coronaires. Le plus souvent, mais ce n'est pas la règle, la dilatation anévrismale atteint les trois sinus.

Ces anévrismes intrapéricardiques s'accompagnent d'une distension de l'anneau aortique, responsable de la fuite diastolique, les orifices coronaires, eux, peuvent être repoussés à distance des sigmoïdes prenant leur origine plus haut (Baer et Coll).

Parfois l'anévrisme de l'aorte initiale respecte l'anneau aortique, l'auscultation ne révèle pas de fuite diastolique alors que l'angiocardiographie fait la preuve de l'anévrisme du sinus de Valsalva.

Les ectasies de l'aorte ascendante extrapéricardique ne sont en général qu'une extension des formes précédentes et se terminent le plus souvent au pied du tronc brachicéphalique : à 2 et 3 cm de ce tronc dans deux cas de Konschegg (108) ; à 2 cm pour Jouve (1958) (99).

Ces dilatations anévrismales peuvent atteindre parfois des diamètres considérables : 7,5 cm dans le cas de Pappas (155) (1957), 16 cm pour la portion initiale de l'ascendante pour Dimond (51), 21 cm pour Soulié (193), 22 cm pour Sinha (190).

Dans d'autres cas plus rares, d'un grand intérêt, surtout chirurgical, on peut observer une dilatation des autres portions de l'aorte :

- anévrismes localisés de l'aorte descendante (Soulié-Van Buchem) (193-30).
- anévrisme de l'aorte abdominale (Van Buchem) avec diamètre aortique abdominal de 10 cm (Hardin-Breton-Langeron et Coll). (27 - 88 - 111).

- anévrismes des artères périphériques : iliaques, spléniques (Roarck) (173), humérales (Soulié) (193), intracraniennes.

- enfin il est possible de rencontrer une dilatation de toute l'aorte et de ses grosses branches (Pappas - Lutman et Neel) (155 - 126).

Les signes fonctionnels, quand ils existent, sont souvent tardifs et banaux. Il peut s'agir de douleurs angineuses, dues aux déformations des orifices coronariens ou de dyspnée d'effort. La survenue de tels signes fonctionnels apparaît souvent très tardivement, parfois 7 ans, 10 ans même (Mackusick) après la première constatation des signes physiques aortiques du type sténose ou régurgitation. Ils sont alors rapidement évolutifs avec la déchéance du ventricule gauche qui conduit au même pronostic que celui des maladies aortiques d'origine syphilitique. La plupart des malades succombent dans les deux années qui suivent la constatation de troubles fonctionnels précis.

Toutefois, malgré la non spécificité de ces signes fonctionnels, ils sont hautement évocateurs, considérant le réel jeune âge des malades. Les cas décrits dans la littérature où il est fait état de douleurs angineuses, évoluant en moyenne depuis un an, se rapportent à des sujets de 22 à 26 ans (Lindeboom-Bouver, Fischl-Ruthberg-Konschegg-Uyeyama) (119 - 66 - 108 - 211). Viva-Salas rapporte même le cas d'une fillette de 12 ans présentant depuis un an des douleurs angineuses typiques.

Il est intéressant de noter que dans tous les cas contrôlés anatomiquement, les coronaires sont restées habituellement perméables.

Les signes physiques, également, ne sont pas spécifiques. Ils ne sont évocateurs que mis dans le contexte morphologique. Fréquemment on retrouve un souffle systolique rude, étendu à la pointe et dans la région latéro-sternale gauche. La dilatation de l'anneau aortique y associe un souffle diastolique d'insuffisance aortique qui, avec l'augmentation de la différentielle, peuvent être longtemps les seuls signes, à l'exclusion de tout retentissement hémodynamique important. Ainsi peut on croire, à tort, chez un sujet jeune, devant de tels signes stéthacoustiques, à l'existence d'une cardiopathie rhumatismale.

Les anévrismes abdominaux sont souvent plus riches en signes fonctionnels et physiques : symptomatologie digestive de type douleurs post prandiale ou symptomatologie subocclusive . Parfois ils réalisent un véritable angor abdominal ; d'autres sont révélés par les signes physiques des tumeurs abdominales directement accessibles à la palpation. Enfin les anévrismes de l'aorte abdominale basse ou intéressant le carrefour, donnent lieu à des signes de claudication intermittente des deux jambes, préférentiellement la gauche, ou à des syndromes d'ischémie aiguë des membres, souvent spontanément régréssifs.

L'électrocardiogramme révèle peu d'anomalies, à de tels stades, en dehors de signes d'hypertrophie ventriculaire gauche et de troubles du rythme et de la conduction, dont nous reparlerons plus avant.

Radiologiquement le coeur est généralement augmenté de volume, surtout aux dépens des cavités gauches. Les anévrismes de l'aorte ascendante extrapéricardique n'échappent habituellement pas à l'investigation radioscopique, encore qu'une cyphoscoliose considérable puisse rendre difficile l'interprétation de certaines images.

Par contre, les anévrismes localisées au sinus de Valsalva exclusivement intrapéricardiques, ne donneront aucune image radiologique directe ; on trouve alors seulement un gros ventricule gauche ou un déplacement de l'oreillette gauche. L'examen radioscopique permet parfois de noter un signe indirect de réelle valeur : la partie supérieure de l'arc inférieur gauche ou la partie inférieure de l'arc moyen peuvent être le siège d'une voussure plus ou moins marquée, réalisant une silhouette pseudo-mitrale, mais animée d'une cinétique paradoxale puisqu'expansive au moment de la rétraction apexienne. Les études angiographiques ont montré que cette cinétique pouvait être due à la dilatation du bulbe aortique qui refoule vers la gauche, lors de chaque systole, l'infundibulum et le tronc artériel pulmonaire. Mais il faut se souvenir qu'en cas d'insuffisance mitrale, une grosse oreillette gauche peut également produire cette saillie.

L'angiographie est indispensable pour affirmer les anévrismes à localisation strictement intrapéricardique ; elle permet parfois de faire le diagnostic si les signes cliniques sont minimes, banaux, voire absents. Ainsi Steinberg et Finby (196) ont pu étudier par angiographie 7 cas d'anévrisme du sinus de Valsalva dans la maladie de Marfan, dont deux concernant des jumeaux homozygotes de deux ans ; anévrismes intrapéricardiques sans symptomatologie clinique. L'angiocardiographie montre, en particulier en oblique antérieure gauche, une image caractéristique en "bulbe d'oignon" d'où l'aorte semble naître.

L'évolution de ces anévrismes est sévère : elle se fait soit lentement vers l'insuffisance cardiaque, conséquence de l'insuffisance aortique, soit brutalement vers la rupture.

Les anévrismes du sinus de Valsalva peuvent se rompre dans les cavités droites ou dans l'artère pulmonaire, avec apparition brutale d'une dyspnée intense, de signes d'insuffisance ventriculaire droite, de

souffles piaulants ; radiologiquement, le coeur est gros avec surcharge vasculaire pulmonaire. Un cathétérisme pourrait théoriquement confirmer la rupture.

De tels accidents dramatiques peuvent faire discuter l'indication d'une réparation chirurgicale sous circulation extracorporéale.

Les ruptures peuvent être également intrapéricardiques avec hémopéricarde, adiastolie rapide par inondation, c'est le lot habituel des anévrismes rompus de l'ascendante initiale, tels qu'on les rencontre dans les compte rendus anatomiques, avec par ailleurs les fréquentes ruptures dans les cavités pleurales gauches.

La rupture des anévrismes de l'aorte abdominale donne, de même que celle des autres anévrismes abdominaux, d'étiologie différente, des formes soit purement pseudo-occlusives, soit des syndromes abdominaux aigus avec signes d'hémorragie digestive (Hardin) (88), nécessitant une intervention chirurgicale qui, malgré l'état de gravité, permettra parfois une réparation par greffe hétérogène. Malgré le terrain d'atteinte vasculaire générale, de telles formes sont intéressantes à connaître, un diagnostic précis est nécessaire car elles ne sont plus au-dessus de nos ressources chirurgicales.

Ces anévrismes fusiformes par dilatation peuvent, outre l'asystolie ou la rupture, évoluer vers la dissection aortique, s'associant à une dilatation ou à une autre lésion de l'aorte, ou survenant isolément ainsi que nous allons l'étudier maintenant.

Les anévrismes disséquants de l'aorte

Roarck (173) les signale 25 fois sur 73 autopsies, Marvel et Genovèse (139) 11 fois sur 25 contrôles anatomiques, Goyette (82) 12 fois sur 34 cas; dont 22 lésions aortiques.

Ils surviennent à des âges tout-à-fait variables, le plus âgé des malades de la série de MacKusick, mort de cette atteinte avait 52 ans. Le décès survient à un âge moyen de 28 ans avec des extrêmes de 18 à 52 ans. Dans les 2/3 des cas, la mort est survenue au cours de la troisième décennie. Ce fait est remarquable, quand on sait que les dissections aortiques surviennent habituellement au cours des 6° et 7° decennies de la vie. Le syndrome de Marfan prend donc place parmi les étiologies des dissections chez les sujets jeunes, à côté des malformations cardiovasculaires (notamment la coartation) et de la grossesse, dont nous reparlerons.

Enfin l'habituelle prédilection des dissections aortiques pour le sexe masculin (2 à 3 fois plus souvent atteint que le sexe féminin) ne se retrouve pas dans le syndrome de Marfan.

Il s'agit d'une manifestation importante qui peut être la première lésion de la maladie, évoluant plus ou moins rapidement, ou apparaître comme l'accident terminal d'une distension aortique déjà connue.

Il nous faut revenir rapidement sur une question de terminologie : le terme d'anévrisme disséquant de l'aorte est communément utilisé, mais il est certainement impropre, puisqu'il s'agit en réalité de faux anévrismes réalisés par la dissection de la paroi aortique. Il serait plus logique d'utiliser le terme de Bouchut (1938) : hématome disséquant de l'aorte, expression qui commence d'ailleurs à être couramment utilisée. Pourtant, l'autorité de Laënnec qui se rattache au terme d'anévrisme disséquant, et ce, depuis sa description détaillée du cas princeps de Morgani, fait encore

fréquemment retenir ce terme. Le terme d' "anévrisme disséqué" plus logique également, proposé par J.P. Maunoir (1802) n'a pas été retenu.

L'hématome ou anévrisme disséquant n'est pas synonyme de rupture aortique, quoique celle-ci le complique fréquemment. Il importe de le distinguer des ruptures d'anévrismes véritables, qu'ils soient syphilitiques ou athéromateux, des ruptures directes d'aortes athéromateuses. Dans ces cas les orifices de rupture au niveau de l'intima et de l'aventice sont situés l'un en face de l'autre. De même, il faut les distinguer des ruptures traumatiques, qui sont, elles aussi, des ruptures directes.

On admet avec Hirst (93) qu'il faut une dissection de 1 cm 1/2 au moins (en longueur) pour parler d'hématome disséquant.

Le processus de dissection n'est pas uniquement l'apanage de l'aorte. Il peut être observé sur des artères moyennes, en particulier sur celles naissant de l'aorte, sans que cette dernière soit elle même touchée. Ainsi, on a pu observer des dissections des artères iliaques, mésentériques, rénales et carotides. Les dissections de l'artère pulmonaire feront partie d'un chapitre ultérieur.

Dans certains cas on a trouvé deux anévrismes disséquants séparés par une coartation (MacKusick, 1955) on a également signalé un cas d'anévrisme disséquant de l'artère coronaire droite, avec infartus myocardique.

L'hématome disséquant siège dans la média de l'aorte qu'il clive en deux parties, pouvant rétrécir la lumière aortique en faisant bomber l'intima mais bosselant surtout la paroi externe, d'où l'aspect de faux anévrisme. Il s'en suit une paroi aortique souvent considérablement épaissie, mais de faible valeur. La dissection peut intéresser toute la circonférence de l'aorte, mais elle reste souvent limitée à une partie de la circonférence, habituellement le

bord droit de l'aorte ascendante, le bord supérieur de l'aorte horizontale et le bord gauche de l'aorte thoracique, c'est-à-dire, la convexité aortique. Nous retrouvons, une fois de plus, la localisation préférentielle à la portion initiale, le siège d'élection se trouvant dans la crosse de l'aorte, beaucoup d'hématomes ne dépassent pas la sous clavière.

Le rôle des facteurs hémodynamiques doit ici être retenu comme dans les anévrismes fusiformes.

Mais la dissection peut intéresser toute l'aorte : en amont jusqu'à l'implantation des valvules aortiques, donc intrapéricardique, en aval, jusqu'à la bifurcation iliaque (Gleditsch, 1959) (75).

Le clivage peut se prolonger également aux branches artérielles coronaires, aux artères de la base du cou (Gleditsch) à la sous clavière (Mouquin, 1961) (144). En comprimant l'intima l'hématome peut entraîner l'oblitération de la lumière de ces vaisseaux, ce qui a des répercussions fonctionnelles souvent importantes, surtout si les coronaires sont plus précisément intéressées. Castelman (33), signale une occlusion presque complète de la coronaire gauche par la dissection.

Dans la poche de dissection, l'autopsie permet de retrouver un caillot organisé ou du sang non oragnisé, ou rien, si le sang a été évacué en dehors de la poche, ou dans les rares cas de dissection sèche, dont nous reparlerons.

Le volume de l'anévrisme qui en conditionne l'aspect externe est très variable, il peut aller jusqu'à combler presque totalement le thorax.

En règle, il existe une rupture de l'intima, située à la partie supérieure de la dissection, soit le plus souvent sur la crosse aortique, mais non nécessairement à la partie proximale de la proche. Cette rupture est

habituellement peu étendue elle est schématiquement linéaire et perpendiculaire à l'axe principal de l'aorte. La rupture de l'intima à la partie inférieure de la dissection est beaucoup plus rare, elle correspond à une "rentrée" dans la vraie lumière aortique du sang coulant dans le canal de dissection aortique.

Mais surtout, et ceci est très fréquent dans les dissections du syndrome de Marfan, la rupture de l'intima fait parfois défaut ; l'hématome de la média est sans communication avec le canal aortique. Les lésions histologiques médiales sont suffisantes, à elles seules, pour déterminer d'une part le clivage et l'arrivée du sang de l'hématome, par les vasa vasorum adventiciels d'autre part.

Les manifestations cliniques des anévrismes disséquants sont plus frappantes que celles des anévrismes fusiformes. Les premiers réalisent des tableaux cliniques qui peuvent être groupés sous quatre aspects principaux :

- le faux infarctus du myocarde
- les formes abdominales pseudo-occlusives,
- les formes neurologiques
- les formes à insuffisance cardiaque avec insuffisance aortique.

Il ne faut toutefois pas oublier que ces manifestations sont conditionnées par l'étendue et le volume de l'anévrisme et enfin qu'il existe des formes latentes de ces anévrismes, mais dont l'issue est toutefois plus rapide que celle des anévrismes fusiformes.

Le tableau d'infarctus du myocarde est le plus connu et le plus commun : avec douleurs thoraciques intenses, état de choc et collapsus. Seuls certains caractères particuliers permettent de faire la distinction. Tout d'abord, une syncope initiale est habituellement la règle, la douleur peut être identique à celle de l'infarctus, mais elle est souvent de siège dorsal et surtout d'évolution dorsale basse, elle est atroce et prolongée, cédant difficile-

ment aux opiacés et progresse avec la dissection. L'électrocardiogramme demeure normal en dehors des signes en faveur d'un épanchement sanglant intrapéricardique. Néanmoins, un infarctus authentique peut apparaître comme une complication : la dissestion des coronaires et leur oblitération étant ici en cause.

La forme pseudo digestive de la localisation abdominale comporte des douleurs abdominales avec vomissements, des troubles digestifs divers, parfois des réactions pariétales.

Les troubles neurologiques sont fort intéressants, ils sont la conséquence, sans doute, des oblitérations artérielles par l'hématome, entraînant des troubles de l'irrigation des tissus nerveux : cerveau, moelle, nerfs périphériques. Les signes neurologiques peuvent être au premier plan avec hémiplégie, syndrome médullaire paralytique ou polynévrite ischémique.

L'insuffisance cardiaque avec insuffisance aortique, survenant après un épisode initial passé inaperçu, se retrouve comme précédemment avec les signes de régurgitation aortique et de défaillance ventriculaire gauche progressive.

Ces caractères brutaux sont toutefois pour Marvel et Genovèse, un tableau rare ; ils ne les retrouvent que dans un cas sur 12. Le plus souvent, l'hématome disséquant progresse sous le tableau d'une note inflammatoire avec élévation thermique et accélération de la vitesse de sédimentation globulaire, qui avec les signes auscultatoires, peut évoquer la possibilité d'une endocardite maligne lente. Il semble que la médianécrose puisse à elle seule être responsable de ce tableau infectieux, quoique la possibilité d'une greffe bactérienne, ou le rôle d'un rhumatisme articulaire aigu, ait pu être envisagé dans quelques cas (Schorr-Marvel et Génovèse) (185 - 139). Enfin, bien que la douleur soit un des principaux signes de dissection de l'aorte, son absence est cependant signalée dans toutes les statistiques, mais la fréquence des dissections

aortiques sans douleurs est diversement appréciée : allant de 14 % (Hirst) (93) à 23 % (Levinson) et même 57 % des cas (Gonin) (77). Cette éventualité apparaît plus fréquente au cours des dissections chroniques.

L'évolution de ces dissections est souvent, relativement, prolongée si l'on se base sur les signes cliniques. 12 dissections ont eu une évolution d'un mois et plus, et des survies de plus d'un an ont été notées dans 3 observations. Dans d'autres cas où la durée de l'évolution ne pouvait être précisée, par les symptômes cliniques, les constatations anatomiques et histologiques témoignent d'une évolution prolongée : aorte à deux canaux avec endothélialisation du néo-canal. Ceci diffère de l'évolution habituelle des dissections aortiques d'autres étiologies, dont on connaît la remarquable brièveté : moins d'un mois dans la majorité des cas.

Le plus souvent, c'est l'installation rapide d'une insuffisance aortique insolite avec asystolie progressive qui met sur la voie ; mais la mort est due à fréquence égale à une rupture de la dissection ou à l'insuffisance cardiaque progressive.

Le diagnostic peut être posé cliniquement par la constatation d'un souffle diastolique d'apparition récente, il ne serait pas toujours la conséquence d'une insuffisance aortique, mais pourrait être produit par le va et vient du sang dans le canal de dissection (Letulle), la constatation d'un souffle systolique dorsal est également intéressante.

Les radiographies, sous de multiples incidences, avec différentes techniques, permettent de faire le diagnostic, tout en retenant que la dissection peut ne pas avoir épaissi ni déformé la paroi aortique. Une image normale ne peut pas éliminer un diagnostic clinique précis.

L'augmentation de l'ombre aortique, l'image de double contour aortique, de double manchon est quasi pathognomonique. La densité de l'opacité externe est moindre que celle de l'opacité interne ; ceci est généralement bien visible au niveau de la crosse. Les tomographies aortiques rendent mieux visibles de telles images de double contour. L'angiocardiographie n'est ici, pas sans danger, mais elle permet de rendre parfaitement visible l'image du double contour, en opacifiant fortement le canal aortique normal et plus faiblement le canal pathologique de la dissection.

Le syndrome de Marfan est une des étiologies principales de ces anévrismes disséquants à côté de la coartation de l'aorte, l'hypertension artérielle, l'athéromatose : nous avons vu leur fréquence au début, quant à leur évolution, toujours mortelle, généralement vers la rupture, elle a permi des études anatomocliniques approfondies. Les aspects histologiques seront étudiés plus loin.

Un problème intéressant se pose quant au facteur déclenchant ou aggravant possibles de ces anévrismes disséquants, chez ces malades à potentialité malformative.

Les traumatismes avec incidences médico-légales, sont des facteurs aggravants indiscutables (Whithead) et peuvent précipiter la dissection aortique (Dimond-Castelman) (51 - 33). Ces deux derniers auteurs rapportent chacun un cas de syndrome de Marfan où le malade est vu la première fois pour une symtomatologie cardiovasculaire à la suite d'un traumatisme thoracique.

Les grossesses sont également un facteur aggravant. Après l'athérome et le syndrome de Marfan, la grossesse, en effet, est la troisième grande étiologie de l'hématome disséquant. C'est une cause relativement fréquente, puisqu'elle intervient dans presque la moitié des cas féminins, en dessous de 40 ans (Schnittker - Bayer : 24 cas sur 49 ; Gore) (182 - 79 - 80). La

notion d'un trouble métabolique de la paroi artérielle est également invoqué ici, ces troubles entreraient dans le cadre du relâchement général du tissu conjonctif, relâchement ligamentaire et tendineux normal en fin de grossesse, dû à une cause hormonale.

La grossesse apparaît comme une cause adjuvante, au cours de l'arachnodactylie (Novel, Husebeye, Börglin, Lindeboom et Bouver) (148, 96, 23, 119). On retrouve plusieurs cas, dans la littérature, où la dissection est survenue durant la grossesse, donnant lieu, par la suite, à des issues fatales, à plus ou moins brève échéance.

Chez la maladie de Husebeye se développe un anévrisme disséquant au quatrième mois d'une quatrième grossesse, la survie fut de 13 mois chez cette jeune femme de 30 ans qui présentait un syndrome de Marfan typique.

On retrouve des cas identiques dans les publications de Van Buchem (30) : rupture d'anévrisme de l'aorte descendante au 8° mois. Pour Lindeboom et Bouver (119) : anévrisme disséquant de l'aorte descendante allant jusqu'aux artères rénales, au 7° mois d'une première grossesse.

Ces auteurs, en particulier Husebeye, conseillent, en cas de grossesse dans le syndrome de Marfan, l'interruption au début et l'accouchement prématuré par césarienne, si la grossesse a atteint le troisième trimestre.

Il est à ce propos, intéressant de noter que dans d'autres altérations héréditaires du tissu conjonctif, tel le syndrome de Groenblad-Strandberg, la grossesse favorise et même déclenche des modifications pathologiques, en particulier les manifestations vasculaires de cette maladie (hématémèses, anévrismes disséquants).

La grossesse peut ainsi, par ses incidences hormonales très complexes, extérioriser une image clinique patente, sur des altérations du tissu élastique déjà pré-existantes et jusqu'alors cliniquement muettes.

Revenons au mécanisme de la dissection qui a donné lieu à diverses théories.

Pour les premiers auteurs, la rupture de l'intima avec irruption du flux sanguin et dissection de la média, fut la théorie préférée.

Pour un second groupe, l'hématome de la média est le primum movens, provenant des vasa vasorum, la rupture de l'intima en serait un phénomène secondaire. Cette théorie semble désormais admise : théorie d'un trouble initial au niveau de la média, sans rupture de l'intima, et hématome disséquant provenant des vasa vasorum adventitiels.

DeBrux fait de la média une zone de moindre résistance de la paroi aortique, à l'union des deux zones dépendant de deux systèmes différents : la couche externe dépend des vasa vasorum, la couche interne s'alimentant par diffusion du sang circulant dans la lumière aortique, il en résulte deux cylindres aux systèmes nutritifs différents, soit des conséquences favorables pour que ces deux cylindres ne soient pas amarrés solidement.

On sait désormais que pour le syndrome de Marfan, l'altération des fibres élastiques artérielles est à l'origine de la fragilité de la média.

Quoiqu'il en soit ces dissections aortiques sont les éventualités les plus graves de la maladie de Marfan, elles sont fréquentes, elles se terminent habituellement par une rupture fatale, et, soit isolément, soit associées avec un anévrisme simple, déterminent de toutes façons une insuffisance aortique qui fera l'objet du prochain chapitre.

Insuffisance aortique

Nous l'avons vu, anévrismes fusiformes et hématomes disséquants s'accompagnent, en la déterminant, d'insuffisance aortique.

La dilatation, parfois considérable : 16 cm pour Castelman (33), 4 travers de doigts pour Jouve (99) est responsable de la fuite diastolique. Celle-ci peut se constituer à bas bruit, elle est alors volontiers révélatrice d'un anévrisme du sinus de Valsalva ; ailleurs, elle apparaît brusquement, signant la constitution d'un anévrisme disséquant.

Cependant, d'autres lésions ont été signalées : distension des sigmoïdes qui peuvent s'éverser, déchirure des bords valvulaires, perforations ou fenestrations valvulaires.

Ainsi, l'insuffisance aortique, avec régurgitation, résulte de la combinaison de l'atteinte aortique avec dilatation de l'anneau sigmoïdien et de l'atteinte sigmoïdienne elle-même. Les valvules subissent, en propre, l'atteinte de la maladie par modification de leur tissu conjonctif ; elles deviennent plus sacculaires, "ballonnées". Leur tension et leur distorsion prolongée provoque des ruptures ou des fenestrations de la valvule. La fenestration des valvules aortiques, intéressant une ou les trois valves, se retrouve dans le cas de Dimond, 1947) (51) ou deux valvules sont fenestrées, Fabre (60), Van Buchem (30), Castelman (33) où la fenestration intéresse l'ensemble des trois sigmoïdes.

Cliniquement, l'apparition de tels accidents : ruptures et perforations des sigmoïdes, a pu parfois faire suspecter une origine traumatique, comme nous l'évoquions déjà pour l'anévrisme disséquant.

La constitution de ces lésions donne lieu à un souffle diastolique de fuite aortique, particulièrement net, intense, audible même à distance du thorax et sans instrumentation, il est parfois si intense qu'il incommode le malade lui-même. Ce souffle a les caractères d'un roucoulement musical (cooing) qui est communément associé aux ruptures et éversions aortiques. De nombreuses métaphores médicales ont été créées pour les désigner (Anderson) (5) : allant du roucoulement au croassement, au bourdonnement dans le thorax, en passant par les cris de la mouette et le "frou frou grondant".

Souvent les sigmoïdes sont simplement épaissies, surtout à leur bord libre, épaississement fibreux ou myxoïde, nodulaire et irrégulier, à l'exclusion de toute autre atteinte infectieuse. Pourtant, en dehors de leurs effets hémodynamiques, ces lésions prédisposent à l'endocardite d'Osler (Viva-Salas) (217).

La traduction clinique de ces insuffisances aortiques, en dehors des cas de rupture et de fénestration des valvules, les aspects radiologiques et électriques, sont ceux de toute insuffisance aortique. Elle peut être longtemps bien tolérée, mais souvent elle est sévère et évolue, en quelques mois, vers l'insuffisance cardiaque.

Autres lésions aortiques

Outre l'association des deux anévrismes, fusiformes et disséquants avec insuffisance aortique, l'aorte peut être le siège d'autres modifications, de fréquence variable, mais dans l'ensemble nettement plus rares que les précédentes.

La coarctation aortique

Celle-ci est en règle peu étendue, de type adulte. Marvel et Genovèse l'observent deux fois sur 28 autopsies, MacKusick en rapporte deux cas dans sa série de 105 arachnodactyles, dont 6 études anatomocliniques. Dans les deux cas, la sténose reste partielle (40 % environ) coïncidant l'une avec un anévrisme fusiforme s'arrêtant au tronc brachiocéphalique, l'autre avec un anévrisme disséquant de part et d'autre de la coartation. Pour Fabre et Coll (60), Fischl et Ruthberg (66), la coartation était accompagnée d'anévrisme fusiforme de l'ascendante. Le cas de Uyeyama (211) s'associe à un anévrisme disséquant de l'ascendante, quant à Gonin et Coll (77 - 78), ils rapportent récemment un nouveau cas chez une femme de 36 ans, associé à une dilatation importante du sinus de Valsalva, diagnostiqué par angiocardiographie du vivant du malade ; il s'agissait d'une coartation modérée de la crosse de l'aorte, en aval immédiat de la naissance de la sous clavière gauche, sans encoche costale, la coartation partielle ne les justifiant pas.

La sténose n'a jamais donné lieu à des signes physiques très particuliers, il n'y a pas de grosse différence tensionnelle entre les bras et les jambes, seule parfois est à noter une hypertension modérée dans le bras gauche avec petit pouls radial.

La sténose ne présente en soi pas de signes particuliers, vu surtout son faible degré, mais les anomalies associées de la média aortique doivent faire craindre tout particulièrement, dans ces cas, les anévrismes par distension ou par dissection, quand on sait la fréquence de ces ectasies sur une aorte normale présentant une coartation.

Les sténoses aortiques et hypoplasies simples de l'aorte

Sont encore plus rares ; Van Buchem (30), chez un homme de 21 ans, trouve une aorte petite des sigmoïdes à la bifurcation avec insuffisance cardiaque globale. Burry (31) chez un malade de 37 ans, atteint de maladie de Marfan, trouve une sténose aortique sus valvulaire avec hypoplasie de l'aorte post-sténosique et une raréfaction des fibres musculaires. Whitfield et Coll (226) chez un homme de 35 ans, en insuffisance ventriculaire gauche, avec souffle systolique de pointe, constatent au contrôle anatomique, une hypoplasie aortique avec diamètre de 15 mm, circonférence de 47 mm sans médianécrose. Enfin, Schorr (185) pratiquant l'étude angiocardiographique d'un jeune homme de 27 ans, présentant un syndrome de Marfan typique, trouve une sténose de l'orifice aortique avec dilatation anévrismale sus-jacente.

Ces cas restent toutefois rares et de signification moindre que les anévrismes disséquants et fusiformes de l'aorte dans le syndrome de Marfan.

La perméabilité du canal artériel

entrant cette fois, dans le cadre à proprement parler, des malformations congénitales, a été signalée par trois fois par Bingle (19), dont un cas comportant un anévrisme disséquant de l'aorte. Lilian (118)rapporte un autre cas compliqué d'endocardite végétante, ce qui fait l'intérêt essentiel de cette perméabilité du canal artériel quand on sait combien les arachnodactyles sont sensibles à l'endocardite.

Mais ainsi que le disait MacKusick, ces anomalies doivent être considérées comme secondaires.

Citons enfin pour mémoire le cas exceptionnel de Gottsegen (81) avec pseudotruncus arteriosus chez une jeune fille de 17 ans. Ces cas sont des considérations anatomiques mais n'appartiennent pas au potentiel malformatif cardiovasculaire du syndrome de Marfan.

Lésions de l'artère pulmonaire

Dilatations anévrismales fusiformes

Si histologiquement les lésions de l'artère pulmonaire sont presqu'aussi fréquentes que les lésions aortiques, (Baer - Taussig - Oppenheimer) (15), leur retentissement clinique est généralement mineur, mais il peut être sévère. Ainsi pour les mêmes raisons histologiques, l'artère pulmonaire peut présenter une dilatation anévrismale, voire un anévrisme disséquant, mais elle est bien moins souvent intéressée que l'aorte et ses manifestations cliniques en sont plus rares.

Fabre (61) colligeant 60 autopsies, note trois anévrismes pulmonaires par médianécrose (Anderson-Pratt Thomas (5) ; Appert et MacKusick (127). Lilian (118) rapporte le premier cas de dilation anévrismale sacculaire du tronc de l'artère pulmonaire, avec également anévrisme de ses branches périphériques.

Il est à noter que dans l'ensemble, ces manifestations, se voient chez des sujets très jeunes : 9 mois pour Mackusick, 13 et 17 ans pour Appert et Lilian, 1 mois pour Papaianou (154). Breton (27) chez une fillette de 5 ans présentant un souffle systolique piaulant, accompagné de thrill localisé au

troisième espace intercostal gauche et un léger souffle protodiastolique de même siège, trouvé à l'angiocardiographie une dilatation anévrismale de la partie sus valvulaire du tronc de l'artère pulmonaire, avec reflux diastolique du produit de contraste vers le ventricule droit .

Le jeune âge de ces malades, fait émettre l'hypothèse que l'anévrisme de l'artère pulmonaire pourrait se constituer pendant la fin de la vie foetale à un moment où la pression dans l'artère pulmonaire est élevée.

Dans le cas d'Anderson-Pratt Thomas, la dilatation anévrismale de l'artère pulmonaire présentait une circonférence de 11,5 cm avec rupture sur une distance de 5 cm. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de cas authentiques d'anévrismes disséquants de l'artère pulmonaire. En effet, ni dans l'observation de Lilian, ni dans celle de MacKusick, il n'existait de dissection réelle de la média. Dans le dernier cas, l'artère pulmonaire avait un diamètre supérieur à celui de l'aorte, sa paroi également était plus épaisse, outre les signes de médianécrose il n'existait pas d'hématome intrapariétal franc.

De telles lésions sont parfaitement possibles vu les assises histologiques, mais l'intervention des facteurs hémodynamiques est ici nettement moins conséquente que dans l'arbre artériel, ce qui explique l'attente moins fréquente de l'artère pulmonaire et de ses branches.

Ailleurs, il s'agit seulement d'une grosse artère pulmonaire isolée. Dans de tels cas de "dilatation congénitale idiopathique" dont le groupe n'est certainement pas homogène, il faut savoir également penser au syndrome de Marfan, en rechercher chez le porteur et dans sa famille les stigmates morphologiques ou oculaires, qui peuvent ne pas être évidents.

Plus rarement s'observe une sténose orificielle pulmonaire ce qui semble être le cas de notre observation, à la lumière des données angiocardiographiques. Ces sténoses orificielles (Gottsegen) peuvent d'ailleurs s'associer

à d'autres anomalies telles une veine supérieure gauche, une coartation ou une petite communication interventriculaire comme le rapporte Van Buchem (29).

Lésions endocardiques

La participation des valvules aortiques aux lésions du syndrome de Marfan a déjà été démontrée précédemment. Mais des systèmes valvulaires autres que les sigmoïdes aortiques peuvent être touchés : mitrales, tricuspides, pulmonaires, l'atteinte de la mitrale étant la plus fréquente ; enfin les lésions des cordons tendineux ne sont pas négligeables.

Soulignons la relative fréquence d'endocardites infectieuses, greffées sur ces atteintes valbulaires. Les sujets arachnodactyles semblent en effet plus sensibles aux greffes bactériennes, de même qu'au rhumatisme articulaire aigu. Pour cette dernière affection une prédisposition constitutionnelle a été invoquée : le rhymatisme articulaire étant nettement plus fréquent chez les pycniques que chez les leptosomiques et beaucoup plus que chez les athlétiques (Touraine) (206).

L'atteinte mitrale, à type d'insuffisance est le plus souvent en cause et signalée la plupart du temps dans les protocoles d'autopsies. Toutefois, sa fréquence et sa signification clinique semblent habituellement négligés. Les souffles systoliques de point sont en effet d'interprétation difficile, chez de tels malades souvent cyphoscoliotiques ; mais les études angiocardiographiques ont permis de rapporter avec certitude certains de ces souffles à l'insuffisance mitrale (Soulié) (193).

Celle-ci peut être simplement associée à l'insuffisance aortique importante due à la dilatation d'un ventricule gauche victime d'une ectasie de

l'aorte avec fuite diastolique aortique massive ; ceci surtout si les sigmoïdes aortiques sont de plus fenestrées ou rompues, ainsi que nous l'avons dit plus haut.

Mais la valve mitrale peut également être le siège d'un épaississement marginal fibreux ou myxoïde souvent irrégulier, avec excroissances nodulaires. Cet épaississement intéresse parfois les cordons tendineux et les parois cardiaques. On trouve une telle atteinte dans plusieurs cas de la littérature : Tobin (204), Pappas (155), Strayhorn, Giraud ; l'épaississement étant surtout marginal et sur le bord libre.

L'atteinte des cordons tendineux est irrégulière, leurs modifications, associées à celles des valvules mitrales rendent ces dernières souples, ballonées, des fenestrations sont également signalées (Van Buchem (30), Viva-Salas (217), Olcott (149). Tung et Liebow (210) ont décrit des manifestations cystiques de la mitrale avec dépôt de matériel métachromatique, modifications identiques à celles de la paroi aortique.

Une greffe oslérienne sur une telle lésion n'est pas rare, notre cas en est un exemple. De plus, si nous voulons tenir compte des lésions valvulaires de type endocarditiques ou rhumatismales relevées dans les différents contrôles anatomiques, le chiffre rejoint en fréquence celui des anévrismes disséquants de l'aorte. Mais la plupart de ces lésions sont anatomiquement à l'état de séquelles, leur interprétation est délicate quand on connaît les modifications, par exemple nodulaires, non infectieuses, de l'endocarde, dans la maladie de Marfan.

Si les cas avec endocardite bactérienne authentique sur-ajoutée, connue du vivant du malade, et soumis par la suite au contrôle anatomique, sont assez rares (Olcott-Viva-Salas et plus récemment MacKusick), les cas diagnostiqués, bactériologiquement durant la vie, et non encore contrôlés se rencontrent

plus régulièrement dans la littérature (Soulié (193) - Schorr-Marvel et Genovèse (139).

Dans son observation d'endocardite maligne, MacKusick (127) insiste sur un fait qu'il considère comme assez particulier dans le syndrome de Marfan, à savoir, l'association chez sa malade d'hyppocratisme digital à l'arachnodactylie. Nous avons retrouvé cet élément chez notre malade, où la participation oslérienne était également en cause.

Dans le cadre de ces atteintes de l'endocarde, tricuspides et sigmoïdes pulmonaires, quoique plus rarement (Salle) (181), peuvent être touchées. Les modifications des cordons tendineux sont difficilement appréciables au contrôle anatomique, devant l'importance des autres lésions. Ils peuvent être le siège d'épaississement, de distensions ou de ruptures (Miller, 1949) (141), enfin, l'endocarde pariétal n'est pas à l'abri de telles modifications (Tobin, Sinha) (204, 190).

Défauts septaux

Les premiers contrôles anatomiques (SALLE(181)-PIPER et JONES (160) avaient surtout mis l'accent sur les malformations septales et en avaient fait les manifestations cardiovasculaires essentielles du syndrome de Marfan; manifestations purement congénitales. Mais les contrôles anatomiques étaient rares, portaient surtout sur les enfants et nous avons dit à quel degré ces cas peuvent fausser les statistiques, quand on considère l'anomalie simplement potentielle du syndrome. Enfin la constatation fréquente d'un souffle systolique banal chez des sujets porteurs de déformations thoraciques importantes, laissait place à diverses interprétations.

Dans la thèse de DROUIN (54) on retrouve cette tendance à considérer les lésions septales comme prédominantes, mais il n'y avait que 4 contrôles anatomiques sur 139 cas rassemblés.

La description de BAER en 1942 (15) et d'ETTER et GLOVER (59) en 1943, mettent définitivement l'accent sur les atteintes des gros troncs, et dans les statistiques récentes, la nature des lésions cardiovasculaires apparaît bien différente que dans les premiers travaux. Toutefois, l'engouement présenté pour les atteintes aortiques ne doit pas faire négliger les défauts septaux; ils ne dominent certes pas l'évolution fatale du syndrome, mais ils existent et sont encore assez nombreux.

Il s'agit surtout de communications interauriculaires, avec persistance du foramen ovale (foramen secundum), la perméabilité du foramen primum n'ayant été décrite avec certitude que dans le cas de PIPER et JONES. FABRE et Coll. citent 15 communications interauriculaires ou persistance du

trou de Botal sur 60 autopsies. Les défauts septaux doivent être considérés, de même que les coartations de l'aorte et la perméabilité du canal artériel comme des manifestations secondaires des anomalies du tissu conjonctif.

Il n'a pas été démontré que l'artère pulmonaire, pourtant fragilisée dans l'arachnodactylie, soit plus dilatée qu'au cours des communications interauriculaires communes.

Les communications interventriculaires furent elles aussi, tenues pour responsables des souffles systoliques et diagnostiquées souvent cliniquement (ROCH (174); mais les constatations anatomiques sont elles plus rares. FABRE, en 1957, n'en retrouve aucune pour 60 autopsies et nie leur existence. Depuis lors, 2 cas ont été rapportés par VAN BUCHEM en 1958, chez un jeune garçon de 16 ans (communication minime associée à une sténose de l'artère pulmonaire), et par GOTTSEGEN en 1959, chez un garçon de 17 ans avec par ailleurs atrésie pulmonaire.

Enfin, les anomalies proprement congénitales, telles la tétralogie de FALLOT, sont rares. On cite un cas fort douteux de COCKAYNE (41), par contre MAC KUSICK (127) fait état de deux cas authentiques, associés à un syndrome de Marfan avec stigmates de la maladie dans la famille : cyphoscoliose, palais ogival, pieds plats, pas d'ectopie du cristallin. Ces deux cas ont subi une intervention chirurgicale de BLALOCK-TAUSSIG.

Si, les lésions septales existent dans l'arachnodactylie, les lésions cyanogènes complexes sont par contre exceptionnelles.

Troubles du rythme et de la conduction.

De telles modifications sont retrouvées chez de nombreux malades. Elles sont toujours frappantes vu le jeune âge des sujets qui présentent une pathologie habituellement rencontrée dans la 4e et 5e décénnie.

Nombre de ces anomalies sont probablement la conséquence fonctionnelle des altérations imposées au myocarde par les autres atteintes, principalement les insuffisances aortiques et les inocclusions septales.

Une fibrillation auriculaire a été retrouvée dans 6 cas sur 150, une tachycardie paroxystique nodale accompagne un cas avec communication interauriculaire (MAC KUSICK).

Les troubles de la conduction auriculoventriculaire sont souvent la conséquence de l'insuffisance ventriculaire gauche : bloc de branche gauche chez un homme de 29 ans (MARVEL et GENOVESE), blocs droits ou bloc auriculo-ventriculaire complet (STRAYHORN).

Mais il faut connaître également les troubles de la conduction survenant à l'état isolé chez les arachnodactyles. Un malade de MAC KUSICK, jeune homme de 18 ans, présentant les signes oculaires et squelettiques du syndrome, était porteur d'un bloc de branche droit comme seule manifestation cardio-vasculaire décelable, toutes les autres investigations, allant jusqu'au cathétérisme, restant normales. Un frère de ce malade qui présentait certainement une forme fruste, avait à l'électrocardiogramme des signes en faveur d'un pace-maker ectopique, enfin leur père présentait un bloc auriculoventriculaire avant de décéder subitement à l'âge de 28 ans.

Ces anomalies sont rares et peu caractéristiques; elles ne permettent en rien de préjuger d'une atteinte cardia-

que ultérieure, leur seul intérêt clinique est leur survenue chez des sujets très jeunes.

Lésions myocardiques.

VAN BUCHEM (29) a créé le terme de "coeur arachnodactylique". Sous cette dénomination il décrit une cardiomégalie, peut être familiale, dont il discute l'étiologie. Pourtant si on élimine de ce cadre les différentes atteintes valvulaires, il semble assez limité. En effet, nous avons vu jusqu'à présent la primauté des lésions valvulaires et des gros troncs à leur origine. La souffrance myocardique, essentiellement ventriculaire , conduit à des cardiomégalies considérables, allant jusqu'à des poids de 900 grs., voire 1.100 ou 1.200 gr. (PAPPAS - STRAYHORN).

L'atteinte isolée et primitive du myocarde aurait l'avantage d'expliquer, outre, certaines cardiomégalies familiales, dans le syndrome de Marfan, l'existence de contrôles anatomiques sans lésions orificielles notables mais avec hypertrophie et anomalies prononcées du collagène (5 cas sur 60 pour FABRE). Enfin, cette atteinte, pourrait être à l'origine des troubles de la conduction.

Décrites essentiellement par MAIER (134), REYNOLDS (172), TASCHEN (201) et WHITFIELD (226), les manifestations myocardiques, apparemment primitives, consisteraient en une hypertrophie musculaire portant sur les parois : dans cette paroi épaisse, les fibres musculaires sont déformées, pelotonnées, déchirées et remplacées par un tissu fibreux abondant mais paucicellulaire; ailleurs, les fibres musculaires sont hypertrophiées et à noyaux géants, l'endocarde et les parois valvulaires sont envahies par ce tissu fibreux et

TASCHEN propose le terme de "myofibrosis cordis".

WHITFIELD (226) retrouve les mêmes lésions : fibrose diffuse du myocarde avec fibres musculaires pelotonnées, séparées par un tissu collagène et fibreux.

Mais il paraît difficile d'affirmer la primauté des modifications myocardiques, on pourrait tout aussi bien admettre qu'elles sont secondaires aux fuites valvulaires. Le cas de WHITHFIELD présentait une atrésie de l'aorte, par contre TASCHEN ne faisait pas état de modifications vasculaires ou d'insuffisances valvulaires. Néanmoins, l'insuffisance cardiaque, si elle peut paraître primitive dans certains cas, nous semble le plus souvent secondaire aux troubles hémodynamiques liés aux insuffisances valvulaires.

Les manifestations veineuses.

Elles restent à envisager dans le cadre de cette maladie. Des dilatations veineuses avec ulcère variqueux sont signalées sur les membres inférieurs.

TUNA NAIP (209) a observé une dilatation veineuse anévrismale du creux sus claviculaire.

Le malade de JOUVE (99) présente des dilatations variqueuses considérables au niveau des deux mollets. WILSON (288) signale la faiblesse des parois veineuses, à propos de deux cas personnels, avec dilatation variqueuse de même que ROARCK (173), qui pourtant ne constate pas de lésions histologiques au niveau de la veine cave et des gros troncs veineux. De telles manifestations sont moins conséquentes, mais permettront de faire le joint avec d'autres affections héréditaires et dysplasiques du tissu conjonctif.

Rôle des déformations thoraciques et manifestations cardiopulmonaires.

Les modifications cardiovasculaires, déterminées par ces déformations ne sont pas spécifiques du syndrome de Marfan. Mais, d'une part les anomalies morphologiques thoraciques importantes, d'autre part la sensibilité des arachnodactyles aux infections pulmonaires récidivantes, les anomalies congénitales de la segmentation pulmonaire, la possibilité de pneumothorax spontanés récidivants par kystes bulleux pulmonaires, l'emphysème pulmonaire, ensemble de phénomènes inhérents à l'anomalie conjonctivo-élastique, crée un tableau complexe susceptible soit de donner à lui seul des manifestations cardiaques fonctionnelles et physiques, soit de compliquer et de précipiter l'évolution d'une atteinte cardiovasculaire préexistante et indépendante des altérations thoraciques.

La cyphoscoliose est fréquente (58 % pour TOURAINE), souvent considérable et ces malades sont certainement plus sujets aux infections pulmonaires répétées, source de coeur pulmonaire chronique.

Cette cyphoscoliose s'associe et aggrave les déformations thoraciques dues à l'allongement exagéré des côtes avec asymétrie thoracique et fréquemment dépression sternale ou chondrosternale congénitale, réalisant les thorax en entonnoir. (pectus excavatum). La dépression de la partie antérieure du sternum et des cartilages costaux adjacents forme le bord de l'entonnoir dont le fond se trouve à la jonction de l'appendice xyphoïde et du corps sternal. Toutes les variations de profondeur et d'asymétrie sont réalisables, les aspects les plus habituellement rencontrés dans l'arachnodactylie étant le thorax en bréchet et le thorax en entonnoir.

Ces anomalies morphologiques perturbent le développe-

ment physique du sujet, tendent à incurver le thorax vers l'avant et ajoutent encore à la cyphoscoliose.

Les déformations thoraciques, à elles seules, peuvent être sans conteste, l'origine de dyspnée, de précordialgies, et de troubles du rythme. Les signes physiques n'en sont pas constants et extrêmement variables, d'interprétation difficile dans ce thorax considérablement déformé : déplacement de la pointe, découverte de souffles systoliques de caractère séméiologique anorganique, souffles disparaissant après l'intervention correctrice. Signalons également l'hypotension orthostatique, les troubles du rythme : tachycardie sinusale, extrasystolie, blocs de branche, surtout droits, incomplets qui résulteraient (FAIVRE) (62) d'une compression de la face antérieure par l'enfoncement thoracique d'avant en arrière.

Chez un sujet jeune, présentant, avec une déformation thoracique, des signes d'insuffisance cardiaque patents, rapidement évolutifs, l'examen doit faire rechercher les stigmates individuels et familiaux de l'arachnodactylie. La constatation d'un souffle diastolique doit évoquer la coexistence d'une insuffisance aortique et c'est (selon MAC KUSICK) une contrindication à toute tentative de correction chirurgicale de ces déformations thoraciques. Toutefois cette correction chirurgicale peut être utilement tentée, en dehors des signes d'insuffisance aortique, au même titre que les interventions pour hernies, ectopie du cristallin, mais de préférence, elle ne devra être entreprise que dans la période post pubertaire quand la croissance osseuse, surtout costale, sera terminée.

Manifestations cardiovasculaires associées.

Le rhumatisme articulaire aigu semble être chez les arachnodactyles plus fréquent que chez l'ensemble des au-

tres individus (FUTCHER-SOUTHWORTH (69). MAC KUSICK retrouve trois cas dans sa série : la revue des contrôles anatomiques montre, à plusieurs reprises, des séquelles valvulaires d'endocardite rhumatismale (WEILL-STEWART-REYNOLDS-BAER) (233 - 231 - 172 - 15). L'importance de ces lésions, quant à l'évolution des affections cardiovasculaires, est difficile à prouver. De plus la constatation d'une lésion authentiquement rhumatismale tel le rétrécissement mitral pur est rare, niée même par MAC KUSICK. Seul STEWART (231) note un rétrécissement mitral au contrôle anatomique d'un jeune arachnodactyle de 16 ans.

La syphilis n'épargne pas plus les dolichomèles que les autres sujets et son association, avec preuves sérologiques à l'appui, a été constatée. L'atteinte aortique sur ce terrain si particulier est alors extrêmement sévère, la régurgitation aortique plus importante et l'évolution très rapide.

Quoique le syndrome de Marfan, vu ses manifestations cardiovasculaires, réduise considérablement la longévité, une hypertension artérielle peut coexister en dehors de toute coartation aortique. Cette hypertension artérielle, sans coartation de l'aorte a été décrite chez un enfant de 12 ans, par GUPTA (87). Le malade de DEXTER (49), hypertendu artériel depuis trois ans, subit à l'âge de 27 ans, une intervention de SMITHWICK. Les deux hypertendus de MAC KUSICK avaient respectivement 25 et 27 ans.

L'hypertension artérielle, comme la syphilis, aggrave la fragilité de ces sujets : la menace d'un anévrisme disséquant ou d'autres complications aortiques ou artérielles est chez eux plus grande.

Enfin la grossesse, dont nous avons déjà parlé dans le cadre des anévrismes disséquants est-elle même la source de

cette anomalie pathologique par un mécanisme encore inconnu de nos jours. Le relâchement général du tissu conjonctif qu'elle détermine, ajoute au déficit de la media vasculaire des arachnodactyles et rend l'évolution de ces grossesses plus problématique (LINDEBOOM 119 WHITHEAD). Elle peut, comme dans d'autres dysplasies héréditaires du tissu conjonctif (GROEN-BLAD-STRANDBERG), par ses incidences hormonales très complexes, extérioriser, par une image clinique, des altérations histologiques préexistantes, jusqu'alors méconnues.

Ainsi se trouve étudié, à propos de notre cas personnel, avec endocardite maligne lente, l'ensemble des manifestations cardiovasculaires susceptibles d'être rencontrées dans le syndrome de Marfan.

Si leur parfaite connaissance clinique et les investigations techniques actuelles (angiocardiographie, cathétérisme) permettent désormais de faire le diagnostic du vivant du malade, cette étude a essentiellement été possible grâce à la revue des cas ayant donné lieu à une constatation anatomo-clinique.

Nous avons pu retrouver dans la littérature, 77 compte rendus anatomiques, dont plus de la moitié dans les 10 dernières années. (5 - 15 - 18 - 19 - 28 - 29 - 30 - 33 - 51 - 59 - 60 - 66 - 67 - 75 - 76 - 81 - 88 - 99 - 108 - 118 - 119 - 126 - 127 - 131 - 139 - 141 - 144 - 149 - 152 - 154 - 155 - 160 - 168 - 173 - 181 - 189 - 190 - 193 - 201 - 204 - 211 - 217 - 226 - 228 - 231 - 232 - 233 - 235). Nous y ajoutons deux cas de MAC KUSICK, avec tétralogie de FALLOT, où il n'y a pas eu de contrôle nécropsique, mais une exploration chirurgicale confirmant le diagnostic clinique.

Encore faudrait-il tenir compte pour l'établissement de ces statistiques d'une vingtaine de cas environ, où les

diagnostics cliniques et radiologiques, le plus souvent d'anévrismes aortiques (BRETON et Oll. - SOULIE et Coll. - GOYETTE et PALMER) ne purent, lors du décès, être confirmés par un examen anatomique.

Les détails des lésions observées se retrouvent dans notre tableau qui montre : d'une part l'importance des atteintes cardiovasculaires (74 cas sur 77), ce qui est facile à comprendre vu la sélection des cas soumis à un contrôle anatomique, d'autre part la grande fréquence des atteintes anévrismales de l'aorte (49 cas sur 77).

Enfin la revue de ces différents cas permet d'apprécier l'âge moyen du décès, selon les différentes manifestations cardiaques : 15 anévrismes aortiques de 20 à 25 ans, 12 de 25 à 30 ans, 7 de 30 à 35 ans, soit 55 % dans la troisième décennie et 83,6 % de 10 à 40 ans, alors que 50 % des défauts septaux sont retrouvés dans les autopsies de la première décennie.

Si on estime à 500 cas environ, le nombre de cas cliniques étudiés de syndrome de Marfan, le chiffre de 77 contrôles anatomiques peut paraître impressionnant, il ne traduit pourtant que faiblement la haute gravité de cette affection et de ses localisations cardiovasculaires.

REPARTITION DES LESIONS CARDIOVASCULAIRES DU SYNDROME DE MARFAN, D'APRES L'ETUDE DE 77 COMPTE-RENDUS ANATOMIQUES

LESIONS AORTIQUES

Anévrismes

- Dilatation anévrismale 29
  - aorte ascendante 22
  - aorte thoracique 2
  - aorte abdominale 5
- Anévrisme disséquant 20
  - aorte ascendante 15
  - étendu 4
  - autres portions isolées 1

Autres atteintes aortiques

- coartation de l'aorte 6
- canal artériel 4
- sténose et hypoplasie de l'aorte 2
- pseudotruncus arteriosus 1

Lésions histologiques sans anomalies anatomiques . . . 2

Insuffisance aortique 18

LESIONS PULMONAIRES

- anévrismes fusiformes 6
- anévrismes disséquants 1
- sténose pulmonaire 2

DEFAUTS SEPTAUX

- interauriculaire 12
- interventriculaire 2
- Tétralogie de Fallot 2

AFFECTIONS ENDOCARDIQUES ET VALVULAIRES

- valvulaires
  - mitrales 22
  - aortiques 16
  - tricuspides 5
- pariétales 3
- endocardite bactérienne 3

CARDIOMEGALIES ISOLEES 1

COEUR NORMAL 3

Diagnostic positif et différentiel

Le problème est celui du diagnostic d'affections cardiovasculaires chez le sujet jeune (3e décennie en moyenne) avec insuffisance cardiaque progressive et rapidement aggravée, évoluant dans un cortège de signes fonctionnels faits de dyspnée et d'angor pectoris. Les affections cyanogènes sont extrêment rares dans le syndrome, les malformations septales sont peu importantes, par contre les altérations aortiques et pulmonaires sont le lot des arachnodactyles.

Le recul de la syphilis durant les dernières années, malgré certains nouveaux cas récents, a singulièrement modifié le domaine de la pathologie aortique. Les aortites spécifiques apparaissent rares dès lors qu'on se montre exigeant pour les critères de diagnostic. Pour les cas discutables, les réactions sérologiques de Bordet-Wassermann, le test d'immobilisation de Nelson, et l'intradermoréaction à la lutéine apportent une quasi certitude sur l'origine syphilitique.

Le problème des aortites s'apparente à celui des anévrismes, aussi, toute aortite survenant chez des sujets jeunes, dont l'allure clinique et l'évolution souvent rapidement mortelle, rappellent de façon frappante l'aortite spécifique, mais où la preuve de cette étiologie n'est faite ni par l'anamnèse ni par les tests biologiques, il faut, en l'absence de toute autre étiologie évidente, se demander si ces manifestations n'entrent pas dans le cadre des dysplasies conjonctives à localisation viscérale.

En effet le problème diagnostique n'est pas tellement celui de l'affection cardiovasculaire que celui de la nature du terrain sur lequel elle évolue. Les techniques modernes : tomographies, angiocardiographies, cathétérisme, permettent le plus souvent d'affirmer avec précision du vivant du malade,

la nature de la manifestation cardiovasculaire. La faire entrer dans le cadre du syndrome de Marfan, demande une parfaite connaissance et une étude des anomalies morphologiques associées, une enquête familiale précise, nécessaire et utile pour peu que l'individu ne soit pas un nouveau cas de mutation génétique.

L'ectopie du cristallin; les données anthropométriques précisent le syndrome. Plus que la taille anormalement élevée, il faudra considérer la longueur des extrémités et surtout la grande envergure; les rapports des différents segments seront surtout intéressants chez le jeune enfant où les extrémités sont en général relativement courtes par rapport aux autres parties du corps. Dans cette étude, il ne faudra pas toutefois considérer comme dolichomèles les sujets de morphologie leptosomiques et asthéniques, les membres de certaines tribus raciales, tels les habitants de la vallée du Nil, et les atussi de l'Ouganda. Enfin l'eunnuchisme et les anémies à cellules falciformes s'accompagnent de modifications squelettiques ressemblant au syndrome de Marfan.

Les affections intrautérines (rubéole- incompatibilité Rh. - ABO), peuvent donner des anomalies congénitales cardiovasculaires et oculaires. Mais dans de tels cas, l'ectopie du cristallin est absente et, à l'opposé, des malformations oculaires telles l'anophtalmie, inconnues dans la dolichosténomélie, se retrouvent dans ces affections. Enfin, l'enquête familiale ne montre pas d'autres cas dans les collatéraux et surtout dans les ascendants.

En résumé chez un malade jeune, porteur d'un anévrisme aortique ou de l'artère pulmonaire, d'un anévrisme disséquant ou de toute autre affection vasculaire et valvulaire, il faudra rechercher les stigmates de la maladie, après avoir éliminé le diagnostic de syphilis et de rhumatisme cardiaque.

Thérapeutique.

Malgré l'intérêt évident que suscitent les recherches biochimiques, qui s'efforcent de découvrir le substratum pathogénique du syndrome de Marfan, elles n'ont abouti, jusqu'à présent à aucune sanction thérapeutique.

Le seul traitement des manifestations cardiovasculaires de l'arachnodactylie est le traitement chirurgical. Il fait l'intérêt actuel de ces atteintes devant les progrès constants de la chirurgie cardiovasculaire; ceci surtout pour les localisations abdominales, dues à un anévrisme fusiforme ou disséquant. Ici un diagnostic précoce permet d'intervenir avant la rupture, et devant cette éventualité, si elle est reconnue, la chirurgie reste toujours d'un grand intérêt. En effet la restauration d'un segment aortique, par résection, suivie d'une greffe constitue une acquisition définitive de la chirurgie moderne, à l'exception, peut être, du segment de l'aorte allant jusqu'aux artères rénales, dont, la restauration offre encore d'énormes difficultés techniques.

Toutefois, la chirurgie demeure grave chez de tels malades, devant le siège et surtout la diffusion histologique, du moins potentielle, de ces lésions. L'élément favorable habituel est le bon état du myocarde.

De telles interventions chirurgicales ont déjà été réalisées. Dans un cas d'anévrisme abdominal, allant du diaphragme aux iliaques externes, chez un malade de BRETON et coll. (27) pour les anévrismes de l'aorte ascendante, par DAMMANN et MULLER (146). Citons également les cas de DIMONT (51) et CASTELMAN (33), où l'intervention devait pallier une insuffisance aortique importante, par mise en place au niveau de l'aorte thoracique, descendante, d'une valvule de Hufnagel.

Dans le cas de DIMOND la survie fut de 5 mois, il s'agissait d'une dilatation anévrismale fusiforme d'un diamètre de 16 cm. de la portion initiale de l'ascendante; pour CASTELMAN, dilatation de même calibre sur anévrisme disséquant, survie de 7 mois après l'intervention. Une intervention à coeur ouvert sur une valvule sigmoïde aortique rompue et fenêtrée, tentée par FRIEDEN, n'a pas été couronnée de succès.

Rappelons enfin l'intérêt d'une correction des déformations thoraciques, si elles sont chirurgicalement réalisables et si l'examen n'a pas auparavant révélé de grosses lésions d'insuffisance aortique. Elles ont pour intérêt de favoriser la dynamique respiratoire, surtout si une gymnastique respiratoire appropriée y est associée et de soulager dyspnée et précordialgies.

A N A T O M I E P A T H O L O G I Q U E

Nous n'avons pas jusqu'à présent traité l'aspect anatomopathologique des lésions cardiovasculaires et ce, volontairement, afin d'éviter les répétitions au cours des différents chapitres; les lésions étant dominées par un même substratum anatomique : l'altération du tissu conjonctif.

Cette connaissance est assez récente; en effet, longtemps les rares études autopsiques consacrées à ce syndrome, faisaient état avant tout des altérations des glandes endocrines, afin de satisfaire les théories étiologiques incriminant essentiellement un état dysendocrinien, principalement hypophysaire.

L'hypophyse a été alternativement trouvée petite ou agrandie, normale histologiquement ou plus éosinophile quant à son lobe antérieur (mais ceci chez des sujets en bas âge). Dans l'ensemble, les modifications histologiques des glandes endocrines ne sont ni importantes, ni constantes et ne méritent pas d'être prises en considération.

C'est WEVE (213) qui en 1931, faisant la synthèse des différentes anomalies caractéristiques, s'efforce de démontrer que les malformations de la dolichosténomélie sont dues à un trouble du développement de certains tissus et organes d'origine mésodermique (os, muscles, tissu conjonctif, coeur); aussi a t-il proposé le terme de "Dystrophia mesodermalis congenita typus Marfan".

L'atteinte de ce mésoderme fut progressivement reconnue et les travaux de GSELL (86) et ERDHEIM (57-58), puis les successives descriptions anatomiques, confirmèrent l'atteinte du mésoderme, en particulier au niveau de la media des vaisseaux.

Macroscopiquement, nous l'avons vu l'altération porte sur les gros vaisseaux de la base : aorte ascendante et artère

pulmonaire, l'atteinte des autres segments de l'aorte étant plus rare. Dilatation anévrismale et anévrismes disséquants se partagent les cas; la première s'arrêtant généralement à 2 ou 3 cm. du tronc brachiocéphalique droit.

L'importance de la dilatation anévrismale est variable, puisqu'elle peut atteindre des diamètres considérables de l'ordre de 22 cms.; le calibre de l'aorte reste toutefois régulier sur l'ensemble de la circonférence, les sinus de Valsalva étant généralement tous atteints en même temps.

Les orifices coronaires subissent une ascension par rapport aux valvules sigmoïdes aortiques, mais leurs ostia restent perméables, sans lésions athéromateuses importantes, vu le jeune âge des sujets. Par contre dans les anévrismes disséquants, ces orifices peuvent être comprimés par la dissection réalisant des tableaux d'occlusion coronarienne; les coronaires pouvant elles aussi participer au processus de dissection.

La paroi de la dilatation anévrismale simple est d'épaisseur normale; par contre, dans les anévrismes disséquants, si bien souvent le calibre demeure sensiblement normal et régulier, de même que l'épaisseur pariétale, l'aorte peut présenter un aspect noueux avec poches anévrismales; ceci le plus souvent sur la portion ascendante parfois sur la portion horizontale. Elle peut être dilatée sur une plus ou moins grande longueur avec bosselures extérieures.

La dissection ne peut souvent être affirmée qu'à la coupe, l'hématome étant situé dans l'épaisseur de la paroi aortique qu'il a clivé sur une plus ou moins grande longueur. L'aorte prend un aspect dédoublé et sa lumière semble engainée sur toute ou une portion de sa circonférence, par le canal anévrismal. Ce canal est régulier, parallèle à l'axe de l'aorte, ou décrit autour de la lumière de ce vaisseau, un

trajet oblique, voire spirale. Lorsque le sac fait le tour complet de l'aorte, il existe deux tubes distincts engainés l'un dans l'autre. La surface interne de la dissection est lisse, parfois traversée par des tractus d'apparence fibrinoïde; la cavité de l'hématome contient rarement des caillots bien organisés; un processus de néo-endothélialisation de la cavité est rare, il témoigne habituellement de la chronicité du processus.

La déchirure intimale qui met en communication la partie supérieure ou proximale du canal anévrismal et la lumière aortique siège habituellement sur l'aorte ascendante. Mais, nous l'avons vu, cette rupture n'est pas permanente et surtout elle n'est pas nécessaire dans la pathogénie des anévrismes disséquants de l'aorte arachnodactyle; la suffusion hémorragique au niveau de la media, préalablement altérée, pouvant provenir des vasa vasorum, eux aussi atteints par le processus pathologique.

Les valvules cardiaques et l'endocarde sont également le siège de modifications macroscopiques que nous rappellerons ici : valvules étirées, ballonées, sacculaires ou épaissies, surtout à leur bord libre, épaississement nodulaire, fibreux ou myxoïde. Epaississement fibreux, oedémateux ou myxoïde au niveau de l'endocarde pariétal et des cordons tendineux. Enfin, les valvules étirées, distendues, ballonées, sont fréquemment fenêtrées. Les lésions endocarditiques anciennes, bactériennes ou rhumatismales, se retrouvent fréquemment.

Le coeur, aux différents contrôles anatomiques, est volumineux avec des poids atteignant 1.000 grammes. Outre la dilatation globale due généralement à l'insuffisance aortique, il existe une hypertrophie marquée, portant essentiellement sur les cavités gauches.

Histologiquement, les anévrismes par dilatation et les anévrismes disséquants, reconnaissent, à des degrés divers, les mêmes modifications histologiques.

Toutes les descriptions microscopiques des aortes pathologiques font état des mêmes altérations portant sur la média aortique et principalement sur son premier tiers interne. Les modifications les plus importantes se retrouvent au niveau de l'aorte ascendante. Les fibres élastiques sont rares, dissociées, fragmentées, tronçonnées; elles sont grèles, irrégulières, pelotonnées sur elles-mêmes, rompues et disloquées; elles ne réalisent plus la trame habituelle. Progressivement elles deviennent de moins en moins abondantes pour parfois disparaître de la media de l'aorte ascendante aux endroits où les lésions sont les plus avancées.

Les fibres musculaires, qui normalement prennent leurs insertions sur les limitantes élastiques internes et externes, sont en conséquence également rompues, réparties en des masses irrégulières et conglomérées, comme collabées. Tout d'abord hypertrophiques et hyperplasiques, puis réduites en nombre et en volume avec des plages de dégénérescence disséminées. Ainsi, après les fibrilles élastiques qui ont perdu leur disposition parallèle, rectiligne habituelle. Les fibres musculaires sont elles aussi clairsemées dans un tissu conjonctif lâche.

La vascularisation accrue de la media aortique peut être une conséquence de ces altérations du tissu musculaire; enfin il est intéressant de noter que les lésions athéromateuses sont habituellement absentes.

Au niveau de la media aortique, les colorations habituelles par l'hématoxyline et l'éosine, mettent en évidence des régions cystiques. Ces cavités sont remplies d'une subs-

tance métachromatique au bleu de toluidine, cavités qui dissocient les fibres élastiques et musculaires, avant de les remplacer parfois complètement. Cette substance est responsable de la métachromasie plus intense de l'ensemble de la substance fondamentale. On ne retrouve pas au niveau de ces dépôts métachromatiques, d'organisation cellulaire ni fibrillaire, la sclérose et les fibres collagènes venant remplacer les fibres élastiques sont rares.

Cet aspect; rupture des fibres élastiques de la média des gros vaisseaux, cavités pseudo-kystiques remplies d'une substance mucoïde, réalisent la médianécrose kystique de GSELL et ERDHEIM. Elle se voit essentiellement au niveau de l'aorte ascendante, mais est présente, dans la media des artères pulmonaires dilatées et à un moindre degré dans les autres portions de l'aorte. Elle peut exister histologiquement, en l'absence de lésions anatomiques cliniquement décelables, ceci chez le sujet jeune.

Cette médianécrose pseudokystique n'a rien de spécifique au syndrome de Marfan. On la retrouve dans d'autres maladies (syndrome d'Ehlers-Danlos, de Groenblad-Strandberg), elle est le support anatomique et histologique, le joint de ces dysplasies du tissu conjonctif.

Ce sont ces lésions histologiques qui sont également responsables des atteintes valvulaires avec relâchement par destruction du tissu élastique, l'épaississement étant du à l'accumulation de la substance métachromatique.

Les lésions myocardiques ont été moins fréquemment étudiées jusqu'à VAN BUCHEM (29) qui parle d'un "coeur arachnodactylique" ,dans le cadre des cardiomégalies familiales. Il y décrit une hypertrophie musculaire avec augmentation du tissu interstitiel myocardique et fibrose valvulaire. Ail-

leurs (WHITFIELD) (226) le coeur est augmenté de volume et l'examen histologique révèle une fibrose diffuse plus marquée dans le septum interventriculaire, avec plages disséminées de destruction des fibres musculaires qui sont remplacées par du collagène et un tissu fibreux.

TASCHEN retrouve des lésions à peu près identiques, à savoir un gros coeur, généralement dilaté et hypertrophié où les fibres musculaires, surtout celles de la paroi ventriculaire gauche ont pour la plupart disparu et sont remplacées par un tissu conjonctif peu cellulaire et pauvre en fibrine.

Quand les fibres musculaires ne sont pas trop détruites on les retrouve hypertrophiées, avec noyaux géants, nécrotiques par endroits et entourés de tissu conjonctif récent. Ainsi se trouve réalisé l'aspect histologique que l'auteur appelle "myofibrosis cordis".

P H Y S I O P A T H O L O G I E

L'existence d'une telle altération de la média aortique, fragilisant la paroi des gros vaisseaux, rend parfaitement compte des faits cliniques observés.

Les lésions les plus frappantes et les plus avancées se trouvent au niveau de l'aorte ascendante atteinte de dilatation anévrismale; le processus évolue depuis de nombreuses années dans cette paroi soumise aux modifications hémodynamiques importantes. Aux stades avancés, l'artère pulmonaire est le siège de lésions identiques, quoique moins frappantes.

On comprend en particulier, que les lésions anatomiques n'apparaissent qu'après une certaine durée d'évolution, dans une zone vasculaire soumise aux plus violents traumatismes du fait du régime des pressions. En effet, l'aorte ascendante est le seul vaisseau, qui dans les conditions physiologiques augmente fortement son diamètre à chaque systole ventriculaire. L'augmentation de diamètre systolique de cette portion de l'aorte est de l'ordre de 15 à 20 %, par rapport au diamètre diastolique, alors que les parties distales n'ont une augmentation que de 5 % environ. Une paroi, soumise durant des intervalles très courts à de telles modifications tensionnelles présentera plus d'altérations structurales pariétales que des parois soumises à une pression continue.

Enfin l'on sait, d'après la loi de LAPLACE, que la tension dans un tuyau est la résultante du produit de la tension intraluminaire par le rayon; or nulle part ailleurs que dans l'aorte ascendante, pressions et diamètres ne sont plus importants; pour ces mêmes raisons se crée un cercle vicieux dès qu'une dilatation anévrismale survient, par augmentation du rayon de l'aorte.

De telles considérations physiques et hémodynamiques, rentrent également en ligne de compte dans les autres atteinn-

tes aortiques, telles la syphilis par exemple, et ne sont pas l'apanage de la maladie de Marfan.

La survenue, toujours dans les mêmes régions d'anévrismes disséquants est expliquable, sans rupture de l'intima aortique, quand on sait les altérations de la média et surtout lorsque l'on se souvient que les lésions initiales se retrouvent à l'union du tiers interne et des deux tiers externes de cette média, zone où la vascularisation est ambigue donc fragile : par imbibition pour la partie interne, par les vasa vasorum pour la partie externe, et qu'en conséquence les suffusions hémorragiques, dans une média lésée y seront plus faciles, lors des à coups hémodynamiques.

Par tous ces faits s'explique l'augmentation de fréquence des manifestations cardiovasculaires avec l'âge et leur siège d'élection sur l'aorte ascendante. On peut faire intervenir un état d'"usure" plus rapide de la paroi artérielle.

Cependant, PAPAIANOU et Coll. (154) ont récemment mis en évidence ces complications chez 4 nourrissons de 5 à 18 mois, porteurs d'un syndrome de Marfan. STEINBERG, par l'étude angiocardiographique cite des anévrismes du sinus de Valsalva chez des jumeaux homozygotes de deux ans.

Les complications aortiques sont peut être un peu plus fréquentes chez les hommes et peuvent être mis sur le compte d'un travail physique plus intense, mais les femmes ont pour elles les risques inhérents aux grossesses.

Pourtant on a pu voir au niveau des vaisseaux soumis à des régimes de faibles pressions, ou du moins de faibles variations tensionnelles, des dilatations vasculaires analogues à celles observées sur l'aorte initiale : anévrisme de l'artère splénique, avec lésions histologiques de médianécrose

dans un cas de Mac KUSICK; dilatation des deux artères carotides (AUSTIN et SCHAEFER) (8) de la carotide externe gauche (LINDEBOOM et BOUVER)(119). Enfin ROARCK (173) retrouve une médianécrose de l'artère splénique, des carotides primitives, des rénales et de la mésentérique, alors que les vaisseaux intracrâniens, les veines caves et les iliaques étaient intactes.

Mais il ne s'agit que de cas d'espèce qui ne doivent pas faire oublier le rôle considérable que jouent les facteurs hémodynamiques à la faveur des lésions histologiques, dont ils extériorisent les effets, au niveau des vaisseaux de la base.

E T I O L O G I E

Dans les premières études de l'arachnodactylie, les hypothèses étiologiques les plus diverses furent formulées. De nos jours, quoique la maladie soit plus connue, le nombre des cas importants, les bases anatomiques étudiées et codifiées, l'étiologie intime du syndrome de Marfan reste encore mystérieuse, bien que l'origine congénitale ne soit désormais plus contestée.

our à tour les premiers auteurs avaient incriminé l'hérédosyphilis, sans que toutefois des cas bien précis, avec réactions sérologiques positives et lignées familiales, aient pu être reconnus. L'alcoolisme des géniteurs ne fût qu'une hypothèse passagère ne s'appuyant sur aucune base solide; on suspecta également une infection maternelle, des troubles métaboliques durant la grossesse, une irradiation de la mère gestante, enfin. Mais des mères parfaitement saines transmettaient l'affection d'un père atteint.

Lorsque la transmission familiale fut établie, on voulut faire intervenir l'âge des procréateurs(mais les différents arbres généalogiques objectivent une transmission quelque soit l'âge des parents), le nombre des grossesses antérieures, pensant que les sujets arachnodactyles étaient préférentiellement les derniers nés de familles nombreuses; cette hypothèse ne résiste pas à l'étude de l'ensemble des fratries.

C'est WEVE, qui en 1931, par l'étude systématique des familles arachnodactyles, attirant de plus l'attention sur la valeur des formes frustes, à propos de 23 cas de syndrome de Marfan dans 6 familles, met le premier l'accent sur l'aspect héréditaire et familial de la dolichosténomélie.

Cette hérédité se fait en dominance selon le mode mendélien dans 85 % des cas, elle n'est nullement liée au sexe (Mac KUSICK), l'existence d'un facteur léthal, en cas d'homo -

zygotie, de même qu'une moindre gravité de l'affection en cas d'hétérozygotie n'a pu encore être démontré.

Dans cette atteinte la répartition est identique dans les deux sexes (WEVE :(213) 42 et 40 - RADOS : (234) 101 et 103 - ROSS : (176) 56 et 61), il n'y a pas de prédisposition raciale ou continentale puisque la maladie se retrouve aussi bien en Europe qu'en Amérique, chez les blancs, les noirs (MARVEL et GENOVESE - MAC KUSICK) que chez les jaunes (UYEYAMA) de même que dans la race juive. (LUTMAN) (126)

La transmission se fait en dominance autosomique d'une chaine polydysplasique à pénétrance irrégulière, ainsi que nous l'avons déjà vu, quant aux manifestations cardiovasculaires, oculaires ou morphologiques. Le gène est irrégulièrement dominant, à manifestations variables, aussi a-t'on pu se demander, par la méconnaissance de formes frustes, si l'affection ne pouvait pas sauter une génération.

Les cas sporadiques, ne pouvant être inclus dans un cadre familial d'altérations viscérales ou morphologiques, sont de l'ordre de 15 % pour Mac KUSICK, et représentent des cas de mutation nouvelle, en plus ou moins forte expréssivité, la mutation génique étant par ailleurs influencée par le milieu morphologique sur lequel elle survient.

Quant à la preuve d'une hérédité récessive, elle est difficile à faire devant la faiblesse numérique de la plupart des fratries, la rareté des cas de consanguinité et de mariages entres arachnodactyles. Cette récessivité peut être suspectée dans certaines familles ou plusieurs enfants sont porteurs de la tare, alors que les parents sont indemnes, là encore intervient la possibilité d'une forme fruste chez l'un des géniteurs.

P A T H O G E N I E

La revue de la littérature prouve que la pathogénie du syndrome de Marfan est passée par les stades successifs de l'évolution de la médecine mise tout d'abord sur le compte d'une détérioration du patrimoine héréditaire, puis d'une atteinte chromosomique, enfin d'une mutation gènique. L'on a voulu la rattacher à l'hérédité des status dysraphicus (Von Passow), à des altérations endocriniennes.

Seules les recherches expérimentales récentes, sur les animaux de laboratoire(Lathyrisme) ont, non seulement apporté des bases théoriques aux connaissances pathogéniques, mais également confirmé l'hypothèse de Mac KUSICK quant à l'altération congénitale de la substance fondamentale ou du tissu conjonctif.

La pathogénie endocrinienne du syndrome de Marfan n'a pas pu faire ses preuves par les études histologiques, tant de l'hypophyse que de la thyroïde, des glandes surrénales ou sexuelles. La pathogénie hypophysaire était séduisante devant certaines analogies avec le gigantisme et l'acromégalie; mais déjà cliniquement, les différences sont très grandes et histologiquement, aucune altération hypophysaire régulière et pathologique n'a été mise en évidence.

L'hypothèse d'une atteinte des tissus mésodermiques dans la pathogénie du syndrome de Marfan a été soulevée par WEVE, elle a l'avantage d'expliquer les altérations de l'appareil locomoteur (os, muscles, ligaments), les modifications cardiovasculaires, puisque d'origine également mésodermique et enfin les anomalies oculaires, malgré l'origine ectodermique du cristallin. En effet, les altérations de ce cristallin ne sont que secondaires aux modifications de ses éléments nourriciers et suspenseurs (zonule de Zinn, muscles de l'iris, vaisseaux) qui eux sont proprement mésodermiques.

L'appartenance pathogénique du syndrome de Marfan, au status dysraphicus de Von Passow, ne repose pas sur des bases cliniques et héréditaires valables: en effet les anomalies ne sont pas ici symétriques, mais unilatérales (hétérochromie irienne, syndrome de CLAUDE BERNARD - HORNER, syringomyelie) ou même purement latérales (mamelon surnuméraire). Quant aux allongements des membres, ils portent moins franchement sur les extrémités. Marfan, (137) dès 1938, malgré certaines analogies héréditaires, rejettait pour son syndrome aussi bien l'origine dysraphique que syringomyélique.

La variété des expressions cliniques du syndrome de Marfan les caractères disséminés des lésions squelettiques et viscérales, suggèrent une atteinte systématique. Une affection dysplasique, généralisée à tout l'ensemble du tissu conjonctif, peut rendre assez exactement compte des altérations constatées. Cette pathogénie, par atteint du tissu conjonctif ou de l'un de ses constituants, avait déjà été envisagée par KONSHEGG (108) qui parlait d'une "hypodysplasie" de l'élastique du tissu conjonctif. RYWLIN,(178) avait fait de l'allongement anormal de tous les tissus mésenchymateux, et des troubles du tissu élastique, l'origine des altérations vasculaires.

Toutefois, c'est avant tout Mac KUSICK, qui fit d'un défaut biochimique primitif des fibres élastiques ou de l'un de leurs éléments constitutifs, la base intime du syndrome de Marfan. Il proposait de grouper dans un même cadre d'affections généralisées, héréditaires, du mésenchyme embryonnaire ou de ses dérivés, cinq maladies : le pseudoxanthome élastique, le syndrome d'Ehlers-Danlos, le syndrome de Hurler, la maladie de Lobstein et le syndrome de Marfan.

La lésion fondamentale semble en effet porter essentiellement sur les fibres élastiques; l'hyperlaxité articu-

laire qui prédomine sur les formations ligamentaires, à fort contingent élastique, semble en confirmer cette hypothèse; les modifications squelettiques pourraient résulter d'altérations du périoste des os longs dont on sait le rôle modérateur sur la croissance en longueur.

En ce qui concerne les atteintes aortiques, l'histologie apporte une base plus solide à l'interprétation: elle permet même dans une certaine mesure de fixer des stades évolutifs. Les coupes de l'artère pulmonaire et des valvules mitrales ont pu dans d'autres cas apporter la même confirmation.

Que le syndrome de Marfan soit une maladie héréditaire des fibres élastiques du tissu conjonctif est actuellement définitivement admis. Mais le problème reste loin d'être résolu : s'agit-il d'un processus destructif de la fibre élastique ou d'un défaut de synthèse par anomalie de ses précurseurs?

L'altération élastique, la survenue progressive des anomalies avec l'âge, à l'opposé des malformations congénitales a fait proposer l'existence d'une "abiotrophie" des tissus élastiques. Ce tissu serait normal cliniquement et probablement histologiquement (dans les limites de nos méthodes actuelles) à la naissance, mais il est porteur d'une faiblesse constitutionnelle responsable de sa dégénérescence fonctionnelle et structurale, plus ou moins précoce, sous l'effet des actions physiques et des stress normaux de la vie.

Dans les conditions normales il faut admettre que l'organisme procède à une resynthèse des éléments normalement détruits, comme c'est le cas pour les constituants dermiques et épidermiques, ou qu'il maintient indéfiniment le capital héréditaire. Or le métabolisme des tissus élastiques aortiques est extrêmement faible et on a pu penser à un silence métabo-

lique complet à ce niveau, mais il faut le dire que ce métabolisme est avant tout anaérobie et si l'on retient le précepte de PAUTRIER l'on sait que "le tissu conjonctif est le plus malléable et le plus transformable, le plus ductile de l'organisme, en état de mutation permanente, de perpétuel devenir". Il est toutefois séduisant de penser que les éléments élastiques de l'aorte, sont des constituants immuables de la paroi, ou du moins de synthèse très lente, devant survivre aux autres éléments constitutifs du tissu conjonctif. Seuls certains individus, pour des raisons ignorées, perdent précocément leur capital élastique, avec comme corrolaire dans le syndrome de Marfan, la medianécrose aortique aux points les plus soumis aux traumatismes tensionnels, de même que la peau s'altère plus rapidement aux lieux de grande flexions, dans d'autres abiotrophies élastiques, tel le pseudoxanthome élastique dont nous reparlerons.

Que le tissu élastique s'altère régulièrement tout au long de la vie, sans aspect de régénération évidente, est objectivé par de nombreuses études histologiques de la média-aortique du sujet normal. Alors que chez le nourrisson, la média est très riche en fibres élastiques, longues et épaisses, dès la deuxième décennie apparaissent des modifications, puis des altérations, caractérisées essentiellement par une hyperplasie de la média où les fibres élastiques se retrouvent cette fois ci grèles et enchevétrées, moins nombreuses, dissociées par une substance mucoïde interstitielle (LOEPER (124). Il y a dès cet âge, une tendance à la raréfaction des fibrilles élastiques, surtout au niveau de la limitante élastique interne, où ces lésions sont plus marquées, en même temps qu'augmente la métachromasie de la substance fondamentale.

De même, l'étude histologique des parois aortiques lors du vieillissement (FABRE (61)) montre, surtout au niveau des couches intimales et médianes de la média aortique, un

aspect de "médianécrose disséminé", caractérisé par le le même aspect de fibres élastiques tronçonnées, rares et effilées, séparées par une substance métachromatique. Cette "médianécrose disséminée' apanage du vieillissement, traduit un état dégénératif du tissu conjonctif aortique, en particulier de la charpente élasto-musculaire. Entre la médianécrose disséminée du vieillard et la médianécrose kystique il n'est qu'une différence de degré, de rapidité d'évolution : l'une brûle les étapes, l'autre se développe, lentement.

Les altérations du syndrome de Marfan ne sont qu'une accélération d'un processus biologique normal, ce qui est une illustration évidente du phénomène d'abiotrophie.

L'accumulation dans le syndrome de Marfan, de produits métachromatiques, réalisant l'aspect kystique, provient pour la plupart des auteurs (124 - 61 - 13 - 37 - 47) de la destruction des fibres élastiques qui fournissent les éléments à la substance fondamentale dans laquelle elles baignent. Quant à la signification de la métachromasie accrue, elle est tantôt mise sur le compte d'un accroissement des muccopolysaccharides de la substance fondamentale qui sont également plus polymérisés, tantôt, à l'inverse, sur l'existence de groupes sulfuriques libres.

Connaissant ces faits, certains auteurs, en particulier Sjoedersma (191) ont cru trouver un test biologique du syndrome de Marfan, en observant chez ces malades une excresion urinaire accrue d'un acide aminé : l'hydroxyproline. Le point de départ de cette étude étant le fait suivant : l'hydroxyproline de l'organisme se trouve presqu'entièrement dans la substance collagène, bien plus d'ailleurs

dans les fibres collagènes, que dans les fibres élastiques (2 à 3 %) ; la grande excretion de l'hydroxyproline chez les enfants, et l'accroissement de cette excrétion dans le syndrome de Marfan, reflète une augmentation de la dégradation du collagène. L'excrétion urinaire diminue avec l'âge. Ce fait n'est, dans le cadre des mésenchymopathies, par pathognomonique du syndrome de Marfan, de plus, il reflète plus la perturbation du métabolisme de la fibre collagène que celui de la fibre élastique. Son seul intérêt est de démontrer que dans ces affections la perturbation n'atteint jamais isolément un élément de la substance fondamentale, mais que la perturbation est générale avec toutefois atteinte élective, du moins histologiquement, de l'un ou l'autre de ces constituants.

La pathologie expérimentale contribue efficacement dans notre cas, à la pathologie génétique, en reproduisant des phénocopies c'est-à-dire des fac similés de l'altération génétique. En effet, des malformations congénitales humaines peuvent être reproduites expérimentalement chez l'animal. Dans le cas présent, le rat nourri avec des graines de Lathyrus odoratus présente des anomalies squelettiques : cyphoscolioses, hernies et une médianécrose aortique, source de dilatations anévrismales et d'anévrismes disséquants. Le corps chimique responsable a été isolé et cristallisé, il s'agit du bêta-gamma L glutamyl) aminopropiontrile (9 - 10 - 11 - 12 - 34 - 37 - 45 - 46 - 47 - 72 - 83 - 116 - 161 - 162 etc.).

Que les altérations expérimentales dues à l'intoxication lathyrée puissent être exactement superposées aux anomalies d'origine génétique chez l'homme n'est pas complètement prouvé, il y a une différence entre les lésions acquises et les troubles transmissibles du syndrome de Marfan.

Une telle étiologie toxique ne peut être retenue en pathologie humaine, le lathyrisme ne déterminant chez l'homme aucune lésion de ce type, mais il est troublant de constater qu'un même corps chimique puisse entrainer des modifications aussi différentes qu'une cyphoscoliose et une médianécrose.

La reproduction expérimentale du syndrome de Marfan, les altérations du tissu conjonctif et en particulier des fibres élastiques, obtenues par le pois de senteur (Lathyrus odoratus) ont suscité de nombreux travaux qui aboutissent tous aux mêmes constatations histologiques.

Dès 1929, Stockman (199) rapporte les premier travaux expérimentaux qu'il met en parallèle avec des intoxications humaines lors de périodes de famine : en 1933, Geiger et Coll (71) obtiennent des cyphoscolioses et des hernies chez des rats soumis à une alimentation contenant 50 % de lathyrus odoratus, dont ils utilisent l'extrait aqueux. Mais ce seront surtout les travaux de Ponsetti et Baird (1952) (161 - 162) Churchill (1955) (37) puis ceux de Gillmann et Hathorn (1958) (72 - 73) qui réalisèrent une mise au point de l'ensemble des lésions déterminées par ce produit et permettaient des études histochimiques précises.

De l'ensemble des travaux expérimentaux, il ressort qu'il est facilement et rapidement possible de reproduire des cyphoscolioses et des lésions aortiques. La longévité et la morbidité des animaux est très variable, elles dépendent de l'âge au début de l'expérience et de la durée de l'intoxication. La cyphose thoracique est notée dès le 14° jour et constituée au 30° ; les lésions aortiques histologiques se retrouvent également à la première date mais dans l'ensemble, les ruptures aortiques se produisent vers le 27° ou 30° jour de la diète chez les rats ayant au début de l'expérience de 21 à 28 jours.

La paroi aortique est plus épaisse (90 à 130 microns au lieu de 60 à 100 microns) par augmentation du matériel interfibrillaire. En effet, les membranes élastiques artérielles subissent des angulations irrégulières avec rupture de ces membranes ; les fibrilles élastiques sont désorganisées, grêles pelotonnées. L'atteinte siège tout d'abord aux deux ou trois premières assises, avant de s'étendre à toute la média.

Mais la modification la plus précoce et la plus frappante est l'accroissement considérable des muccopolysaccharides métachromatiques au bleu de toluidine. Ils sont agencés à intervalles réguliers entre les fibrilles, en étroit contact avec elles, puis dans les espaces interfibrillaires. Par contre, il n'existe pas, concommitamment, d'accroissement notable des cellules conjonctives, des fibroblastes, ni de formation fibrillaire conjonctive. En même temps apparaissent des muccopolysaccharides positifs au ferrocyanide : ils sont très près des membranes élastiques, n'ont pas la même distribution diffuse que les précédents et sont surtout fortement concentrés autour et contre les fibrilles élastiques. Le bord externe des fibrilles (coloration à l'orcéine) normalement bien marqué, est parfois flou et semble se confondre avec l'abondance des muccopolysaccharides ferrocyanide positif.

Les différentes techniques histochimiques (traitement à l'hyaluronidase testiculaire et par le Na OH) font de ces muccopolysaccharides des acides chondrotine sulfurique B, et l'on sait que les acides chondroitine sulfurique B et C sont les constituants des muccopolysaccharides de la paroi aortique.

Si donc, on considère l'intoxication lathyrique comme une accélération de l'altération métabolique (abiotrophique) normale du syndrome de Marfan, il s'agirait en l'occurence dans cette maladie d'une erreur congénitale des métabolismes des acides chondroitine sulfurique.

Toutefois, l'ensemble de ces études expérimentales n'a pu faire l'unanimité des auteurs quant à la signification de cette accumulation de substance amorphe métachromatique interfibrillaire : provient-elle de la destruction des fibres élastiques ainsi qu'en témoignerait la proximité des dépôts de l'acide chondroitine sulfurique et le flou des bords de la fibrille élastique ou est-elle le témoin d'un défaut de synthèse élastique et fibrillaire en général, avec accumulation exagérée de produits qui ne peuvent être introduits dans cette synthèse ? Ceci pourrait être avancé devant la pauvreté de la réaction fibroblastique dans la réparation de plaies artérielles chez des rats lathyrés. Il s'agirait pour Gillmann et Hathorn, plutôt d'une diminution de la néogénèse des fibres élastiques que d'une augmentation de la lyse. En effet, les études faites à l'aide de corps radioactifs semblent montrer une diminution de la synthèse du collagène en présence de nitriles toxiques ; enfin, la cortisone, qui à elle seule, peut également donner des anévrismes de l'aorte chez le jeune hamster, supprime la synthèse de l'acide hyaluronique et chondroitine sulfurique, important composants du tissu conjonctif de l'aorte et des os.

Enfin, les travaux expérimentaux confirment un dernier fait, à savoir : la plus grande susceptibilité du premier tiers de la média aortique, favorisant ainsi les dissections par hématome, et la plus grande réceptivité des animaux jeunes au moment où la pente de croissance est

maxima, ce qui se retrouve chez l'homme puisque les manifestations cardiovasculaires se développent habituellement lors de la deuxième décennie, le maximum de croissance se faisant entre 10 et 18 ans.

L'ensemble de cette théorie pathogénique et les travaux expérimentaux, s'ils n'ont pas résolu tous les problèmes et laissent la voie ouverte à de nombreuses études, ont du moins l'avantage de faire définitivement du syndrome de Marfan une maladie héréditaire du tissu conjonctif dont les phénomènes intimes se retranchent probablement au niveau des A.D.N. des gènes chromosomiques.

Aucune conclusion thérapeutique n'a pu être tirée jusqu'ici de ces travaux, seuls sont à signaler, d'une part, une apparente protection des animaux par la prise de gélatine et de caséine, et l'action néfaste de l'adjonction d'androgènes à la diète lathyrée, à l'opposé d'une certaine protection de l'animal castré.

NOSOLOGIE

LE SYNDROME DE MARFAN
DANS LE CADRE DES AFFECTIONS HEREDITAIRES DU MESENCHYME

Maladie héréditaire des fibres élastiques du tissu conjonctif, maladie de système à expressions viscérales multiples (coeur, vaisseaux, poumons, reins) les localisations cardiovasculaires dominant le pronostic, le syndrome de Marfan s'inscrit parmi les affections systématisées et transmissibles du tissu conjonctif. Ces affections groupent d'autres entités cliniques telles que la maladie de Lobstein, la Maladie d'Ehlers - Danlos, le syndrome de Hurler, l'élastorrhéxie systématisée, le syndrome de Marchésani, qui s'accompagnent elles aussi, de modifications cardiovasculaires.

Bean et Ponsetti (13 - 14) dans le cadre des atteintes osseuses de la maladie font, de plus, un rapprochement avec la maladie de Paget et la maladie de Legg-Pertes, vu l'aspect histologique des os des rats nourris par le lathyrus odoratus.

Mosinger (143) propose le terme de mésenchymatoses pour désigner toutes les affections systématisées à l'ensemble du mésenchyme ou à certains tissus mésenchymateux, sachant que les divers tissus du mésenchyme participent d'une manière très variable à la réalisation des syndromes mésenchymateux, (mésenchymatoses à prédominance vasculaire, cardiovasculaire, articulaire...) Enfin, les différents constituants du tissu mésenchymateux prennent une part très variable à la constitution du syndrome.

L'ensemble des manifestations qui nous intéressent ici en corrélation avec le syndrome de Marfan, rentrent avec cette classification, dans le cadre des mésenchymopathies métaboliques, dégénératives dystrophiques et atrophiques.

Nous retrouvons la maladie de Paget (déficience de la matrice collagène) et la maladie de Lobstein (absence de "maturation" du collagène) dans les dyscollagènoses.

Le groupe des élastoses ou dysélastoses ou collagéno-élastoses est caractérisé par des altérations des fibres élastiques ou collagènes et élastiques associéss. C'est le cas du syndrome d'Ehlers-Danlos, du syndrome de Marfan, du syndrome de Groenblad-Strandberg ; ces différents syndromes pouvant d'ailleurs s'associer.

Il se trouve qu'ainsi les deux classifications : histologiques et histochimiques de Mosinger et celle génétique de MzcKusick se recoupent étroitement.

Dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, les associations avec le syndrome de Marfan existent. MacKusick en rapporte un cas (130). Nous même avons pu observer récemment un homme de 42 ans qui outre un syndrome de Marfan, caractérisé par une grande taille, une insuffisance pondérale et une dolichosténomélie, présentait une maladie d'Ehlers-Danlos typique ainsi que par ailleurs, un syndrome neurologique dégénératif du type Friedreich. L'oncle de ce malade présentait également une association des syndromes de Marfan et d'Ehlers-Danlos, le fils du malade présente, à 15 ans, un syndrome de Marfan typique, sans lésions cardiovasculaires décelables.

Les manifestations cardiovasculaires du syndrome d'Ehlers-Danlos, quoique connues, y sont réelles : anévrismes disséquants de l'aorte ascendante par médianécrose, hypoplasie aortique, anévrismes de l'aorte abdominale avec hyalinisation des fibres collagènes de la média : l'altération tissulaire est en effet plus au niveau des fibrilles collagènes que des élastiques.

C'est à Touraine (205) en 1940 que revient le mérite d'avoir souligné la fréquence des manifestations vasculaires du syndrome que Groenblad-Strandberg avaient décrit en 1929. Les lésions cutanées (pseudoxanthome élastique), choroidiennes (stries angioïdes de Plange et Knapp) et vasculaires traduisent, chacunes pour leur part, la faillite du système élastique. Il s'agit également d'une dysembryoplasie héréditaire du tissu mésenchymateux , que Touraine propose d'appeler "élastorrhéxie systématisée". Nous avons récemment (22 et 179) à propos de deux cas à manifestations vasculaires dominantes sous forme d'hématémèses, revu l'ensemble de ces lésions. L'tteinte de l'aorte thoracique ou abdominale avec anévrisme est possible quoique l'atteinte des membres avec calcifications des parois artérielles d'une part, et dilatations veineuses d'autre part, soit plus souvent notée.

Le mécanisme est également une abiotrophie puisque les première lésions cutanées du pseudoxanthome apparaissent aux zones où les mouvements sont les plus importants (aisselle et région cervicale) de même que dans le syndrome de Marfan, c'est au niveau de l'aorte ascendante soumise aux modifications hémodynamiques, que les altérations histologiques s'extérioriseront essentiellement. Il est à remarquer que dans le pseudoxanthome élastique, la participation artérielle s'accompagne, comme nous l'avons déjà dit, fréquemment de calcifications précoces des parois artérielles, au niveau de la média, tant des gros troncs que des artères coronaires ou intracraniennes.

Dans ce syndrome, également, l'atteinte est essentiellement au niveau du tissu élastique quoique le collagène puisse être intéressé. Il n'y a pas de cloisons étanches entre ces différentes maladies qui offrent sans conteste, en dehors de leurs profondes divergences, un ensemble de points communs.

Berenson (17) dans une publication récente, associe les manifestations cardiovasculaires du syndrome de Marfan et du syndrome de Hurler. Ce dernier syndrome est classé par Mosinger parmi les fondamentoses du type muccopolysaccharidoses et glycolopidoses, il est en même temps une dyscollagénose. Berenson y retrouve essentiellement des cardiomégalies avec épaississement valvulaire rappelant ceux du syndrome de Marfan, mais il n'y a pas d'altérations du type anévrismal des parois des gros vaisseaux.

Enfin, dans le syndrome de Marchesani, maladie familiale réalisant un aspect morphologique inverse de celui de la Maladie de Marfan avec cependant les mêmes anomalies oculaires, on a décrit l'existence de lésions cardiaques et en particulier, de sténoses pulmonaires.

Ainsi, il apparaît, que tout un groupe d'affections héréditaires du tissu conjonctif, dont la maladie de Marfan est peut-être la plus fréquente, sont susceptibles d'entraîner des altérations des fibres élastiques de la média artérielle, responsables de manifestations cardiovasculaires graves et souvent mortelles, qui, en représentent en quelque sorte, le dénominateur commun.

C O N C L U S I O N S

Anomalies squelettiques, oculaires et cardiovasculaires formant la triade symptomatique du syndrome de Marfan.

La dolichosténomélie, la cyphoscoliose, l'hyperlaxité ligamentaire constituent les éléments morphologiques; l'ectopie du cristallin est l'anomalie oculaire caractéristique; les anévrismes diffus de l'aorte ascendante par dilatation simple ou dissection sont les manifestations cardiovasculaires essentielles. Ces anévrismes reconnaissent comme base anatomique l'altération des fibres élastiques de la média, réalisant l'aspect de la médianécrose kystique de GSELL et ERDHEIM.

Ces altérations vasculaires sont non seulement fréquentes (40 à 60 %) mais conditionneront les formes graves et mortelles de ce syndrome; elles ont pour particularité d'atteindre essentiellement le sujet jeune. En effet les anévrismes aortiques de l'arachnodactylie se retrouvent surtout dans la troisième décennie (27 cas sur 49), ce qui est loin d'être la règle pour les anévrismes syphilitiques et artério-scléreux, étiologies qui ne peuvent, à cet âge, être tenues pour responsables.

En présence d'une affection aortique qui ne fait pas la preuve de son origine, chez un sujet jeune, il est opportun de rechercher les autres éléments possibles du syndrome: aspect morphologique apprécié par rapport à celui des autres membres de la famille, ectopie du cristallin, parfois difficile à rechercher, mais signe de forte présomption. En procèdant ainsi il est possible que l'énigme de certains cas d'atteinte aortique chez le jeune, soit parfois résolue en faveur de l'arachnodactylie typique ou de ses formes frustes.

La grande précision de nos moyens de diagnostic, les investigations angiocardiographiques, les cathétérismes, permettent avant l'apparition de signes fonctionnels importants

et parfois même en présence de signes physiques non évidents de faire des diagnostics précoces, de lésions exclusivement intrapéricardiques, tel l'anévrisme du sinus de Valsalva, affection fréquente dans ce syndrome et survenant même chez des sujets extrêmement jeunes (PAPAIANOU).

La mortalité et la morbidité du syndrome de Marfan est non seulement déterminée par les lésions des gros vaisseaux ou des septums cardiaques, mais aussi par les modifications valvulaires extrêmement fréquentes : épaississement, étirement, ruptures et fenestrations. La survenue sur ces lésions cardiaques préexistantes de greffes bactériennes (dont notre cas personnel) ou de processus rhumatismaux, accélèrent et aggravent l'évolution.

Les études histologiques nous ont permis de classer le syndrome de Marfan dans le cadre des mésenchymatoses et plus particulièrement des dysélastoses. Dans le cadre nosologique, l'arachnodactylie rejoint d'autres affections dysplasiques susceptibles, à un moindre degré, de provoquer des altérations cardiovasculaires (syndrome de HURLER-EHLERS-DANLOS, pseudoxanthome élastique).

Malgré l'atteinte plus fréquente des gros troncs de la base, soumis préférentiellement aux modifications hémodynamiques, malgré la base histologique de dysplasie élastique systématisée, les manifestations cardiovasculaires du syndrome de Marfan sont dignes d'un grand intérêt, d'une connaissance parfaite de leur existence, devant les possibilités régulièrement accrues de la chirurgie cardiovasculaire.

Les travaux expérimentaux à l'aide du lathyrus odoratus et de sa substance active le béta-amino-propionitrile, permettront certainement de préciser la nature intime, biochimique des lésions observées, d'élucider le primum movens de

de l'altération de la fibre élastique; dégénérescence accélérée ou absence de synthèse. La lumière pourra ainsi être faite sur les multiples manifestations dysplasiques conjonctives ce qui mermettra d'espérer une sanction thérapeutique appropriée.

VU
Strasbourg, le 31 mai 1963.
Le Président de Thèse :

signé : J. WARTER

VU
Strasbourg, le 4 Juin 1963.
Le Doyen de la Faculté de Médecine :

signé : R. FONTAINE.

Vu et Permis d'Imprimer
Strasbourg, le 5 Juin 1963.
Le Recteur de l'Académie
Président du Conseil de l'Université :

signé : J.F. ANGELLOZ.

BIBLIOGRAPHIE

1) ABRAHAMA A.S. - ATKINSON M. - MITCHELL X.M. :
Fallot's tetralogy with some features of Marfan's syndrome and survival to 58 years.
Brit. Heart. J. 1961 - 23 - 110-112.

2) ACHARD C. :
Arachnodactylie
Bull. et mém. Soc. méd. Hop. Paris, 1902 - 19 - 834.

3) ADAM W. - KELLING H.W. :
Dolichomorphie (syndrôme de Marfan) et dysplasie ectodermique.
Arch. Klin. Exper. Derm. 1959, 208, n° 2 - 116-127.

4) AMUNDSEN P. - HOLTER I. :
Cardiovascular changes in dystrophia mesodermalis congenita Marfan.
Acta Radiol. 1956 - 45 - 365.

5) ANDERSON M. - PRATT - THOMAS H.R. - CHARLESTON S.C. :
Marfan's Syndrome.
Am. Heart J. 1953 - 46 - 911-917.

6) ASCHKENAZY A. :
Protection par la caséine alimentaire contre les lésions osseuses du lathyrisme chez le rat mâle. Protection réduite chez le rat femelle et le rât male castré.
Presse Médicale 1960, 68 , 932 (In Soc. de Biologie 23.6.60).

7) ATTA A.G. - HOCH J. :
Marfan's syndrome and dissecting aneuvrysm of aorta.
Arch. Intern. Med. 1961 - 108 - 781-788.

8) AUSTIN M.S. - SHAEFER R.F. :
Marfan's syndrome with unusual bloodvessel manifestation.
Arch. Path. 1957 - 64 - 205.

9) BACCHUS H. :
A quantitative abnormality in serum mucoproteins in the Marfan syndrome
Amer. J. Med. 1958 - 25 - 744.

10) BACHHUBER T.E. - LALICH J.J. :
Effects of sweat-pea meal on the rat aorta.
Arch. Path. 1955 - 59 - 249.

11) BACHHUBER T.E. - LALICH J.J. :
Producing of dissecting aneuvrysm in rats fed lathyrus odoratus
Science, 1954 - 120 - 712-713.

12) BEAN W.B. - MOHAUPT F.X. :
Rupture of an aortic valve.
J.A.M.A. 1952 - 150 - 92-93.

13) BEAN W.B. - PONSETTI I.V. :
Dissecting aneurysm produced by diet, some relations to arachnodactyly and kyphoscoliosis.
Proceedings Second World Congress of Cardiology, 1954 - 2 - 389.

14) BEAN W.B. - PONSETTI I.V. :
Dissecting aneurysm produced by diet.
Circulation 1955 - 12 - 185-193.

15) BEAR R.W. - TAUSSIG H.B. - OPPENHEIMER E.H. :
Congenital aneurysmal dilatation of the aorta, associated with arachnodactyly.
Bull. Johns. Hopkins Hosp. 1942 - 72 - 309.

16) BEAR S. - GOLDBURGH H.L. :
The varied clinical syndromes produced by dissecting aneurysms.
Amer. Heart J. 1948, 35 - 198.

17) BERENSON G.S. - GEER J.C. :
Heart disease in the Hurler and Marfan syndrome.
A.M.A. Arch. of Int. Medecine. 1963 - 111 - n° 1, 58-69.

18) BERGSTRAD C.G. :
Contribution à l'anatomie pathologique de l'arachnodactylie.
Acta paed. 1943 - 30 - n° 3 - 345-364.

19) BINGLE J. :
Marfan's syndrome.
British Med. J. n° 5019 - 619 - 1957.

20) BLACK H.H. - LANDAY L.H. :
Marfan's syndrome.
Am. J. Dis. Child, 1955 - 89 - n° 4 - 414-420.

21) BLONDEAU M. - MATHIVAT A. - VOISIN J. - IRIS L. :
Les manifestations arterielles de l'élastorrhexie systématisée (Syndrome de Groenblatt - Strandberg).
Soc. Med. Hop. Paris, 1961 - 20 - 273-283.

22) BONNET - EYMARD :
Anévrysme disséquant de l'aorte.
Presse Médicale, 1962 - 70 - n° 6 - 276-278.

23) BORGLIN N.E. - BACH G. :
Marfan's syndrome and pregnancy.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 1961 - 40 - 271-280.

24) BOWERS D. :
An electrocardiographic pattern associated with mitral valve deformity in Marfan's syndrome.
AMA. Arch. Ophtal. 1960 - 64 - 929-934.

25) BOWERS D. :
The electrocardiogramm in Marfan's syndrome.
Amer. J. Cardiol. 1961 - 7 - 661-672.

26) BRANDT N.J. :
Marfan's syndrome. A case with varicose veins in childhood as the initial symptom.
Ugeskr. Laeg. 1960 - 122 - 681-683.

27) BRETON A. - FRANÇOIS P. - LEKIEFFRE M. - DUPUIS C. - LEKIEFFRE J. :
Cardiopathies et syndrome de Marfan. A propos de 10 cardiopathies observées dans un groupe de 52 malades.
Arch. des Mal. du coeur et des vaisseaux. 1961 - 54 - n° 8 - 900-923.

28) BRETON A. - DUPUIS C. - DU BOIS R. :
Un cas d'anévrysme du sinus de Valsalva, manifestations cardiaques d'une maladie de Marfan.
Pediatrie, 1959 - 46 - n° 4 - 409-414.

29) BUCHEM F.S. VAN :
Aracnodactyly heart.
Circulation, 1959 - 20 - 88.

30) BUCHEM F.S. VAN :
Cardiovascular disorders with arachnodactyly.
Ned. Tschr. Geneesk. 1958 - 102 - 19 - 893-898.

31) BURRY A.F. :
Retrecissement sus-aortique associé à un syndrome de Marfan.
Brit. Heart. J. 1959 - 20 - n° 1, 143-146.

32) CARPENT G. - ENDERLE J. - DUROT R. :
Syndrome de Marfan et anevrysme dissquant de l'aorte thoracique.
Acta Cardiol. Belg. 1956 - 11 - 384.

33) CASTELMAN B. - TOWNER V.W. :
Case records of the Massachusetts General Hospital. Case : 43011.
New England J. Med. 1957 - 256 - n° 1, 30-36.

34) CHANG C.Y. - WITSCHI E. - PONSETTI I.V. :
Teratogenic effects of Lathyrus odoratus seeds on developpement and regeneration of vertébral limbs.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 1955 - 90 - 45.

35) CHARLEUX J. - AUDIBERT J. - ROYER J. :
Manifestations cardiovasculaires au cours du syndrome de Marfan.
Bull. Soc. Opht. Franc. 1958 - 5- 6 - 404-407.

36) CHARLEUX J. - AUDIBERT J. - ROYER J. :
Syndrome de Marfan et malformations cardiovasculaires.
Ann. Ocul. 1959 - 117 - n° 10- 773.

37) CHURCHILL D.M. - GELFANT S. - LALICH J.J. - ANGEVINE D.M. :
Alterrations in the polysaccharides and elastic fibers in the aorta of rats fed toxic lathyrus factor.
Lab. Invest. 1955 - 4 - 1-8.

38) CLAWSON B.J. :
Incidences of types of heart diseas among 30.265 autopsies with special references to age and sex.
Am. Heart J. 1941 - 22 - 607.

39) CLEMENT R. :
La dolicosthenomelie (arachnodactilie-dolichostenie)
Syndrome de Marfan.
P.M. 1939 - 28 - 527-530.

40) CLUNIE G.J. - MASON J.M. :
Visceral diverticula and the Marfan syndrome.
Brit. J. Surg. 1962 - 50 - 51-52.

41) COCKAYNE E.A. :
Arachnodactyly with congenital heart disease (patent interventricular septum).
Prod. Roy. Soc. Med. (London) 1935 - 29 - 120.

42) COHEN Y.I. :
Le syndrome de Marfan (arachnodactylie) contribution clinique et pathogénique. Thèse Paris, 1953 - 36 pages.

43) CORBY D.M.R. :
Les expressions cardiovasculaires du syndrome de Marfan.
Thèse Paris, 1960 - n° 180 - 46 pages.

44) CORDA R. - SILVETTI M. :
Contributions to the study of Marfan's syndrome (2 cases) with special reference to the metabolic aspect.
Rass. Med. Sarda. 1962 - 64 - 97-130.

45) DASLER W. :
Partial protection against odoratism by diets high in gelatin and casein.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1954 - 85 - 485-488.

46) DASLER W.
Observations in odoratism (sweet-pea lathyrism) in Rat J. Nutrit. 1954 - 53 - 105-113.

47) DASLER W.
Isolation of toxic crystals from sweet-peas (lathyrus odoratus).
Science 1954 - 120 - 307.

48) DELAAGE M. - TORRESANI J. - JOUVE A. :
Anévrysme disséquant chez un homme de 23 ans. Syndrome de Marfan.
Soc. Franç. Cardiologie, séance du 20 octobre 1957.
Arch. Med. Coeur - 1957 - 50 - 11 - 1056.

49) DEXTER M.W. - LAWTON A.H. - WARREN L.O. :
Syndrome de Marfan avec thrombose aortique.
Arch. of. Int. Med. 1957 - 99 - n° 3 - 485-486.

50) DILLARD D.H. - VETTO R.P. - BRUCE R.A. - MERENDINO K.A. :
Correction of aneurysm of the ascending aorta and aortic insufiency in Marfan's syndrome.
Amer. J. Surg. 1962 - 104 - 337-346.

51) DIMOND E. - LARSEN W.E. - JOHNSON W.B. - KITTLE C.F. :
Post-traumatic aortic insufficiency occuring in Marfan's syndrome, with attempted repair with a plastic valve.
New England J. Med. 1957, 256, n° 1 - 8-11.

52) DI MATTEO J. :
Propos sur l'étiologie des anévrysmes de l'aorte.
Rev. Prat. 1958 - VIII - n° 16 - 1875-1888.

53) DONALD W.G. - ZOLTON W.T. :
Histopathogénie de l'anévrysme aortique des rats nourris avec des "Lathyrus"
Arch. Path. 1956 - 61 - n° 2 - 125.

54) DROUIN P.C.G. :
Contribution à l'étude des symptomes oculaires dans le syndrome de Marfan. Thèse, Paris 1939 - n° 148 - 142 pages.

55) DUX A. - HILGER H.H. - SCHAEDE A. - THURN P. :
Zur Marfan Syndrom.
Zschr. Kreislauff. 1961 - 50 - 9/10 - 492-503.

56) ERB B.D. - TULLIS I.F. :
Dissecting aneurysm of the aorta. The clinical features of thirty autopsied cases.
Circulation 1960 - 22 - 315-325.

57) ERDHEIM J. :
Medianecrosis aortae idiopathica.
Virchows Arch. path. anat. 1929 - 273 - 454.

58) ERDHEIM J. :
Medianecrosis aortae idiopathica cystica.
Virchow's Arch. Path. anat. 1930 - 276 - 187.

59) ETTLER L.E. - GLOVER L.P. :
Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of aorta.
J.A.M.A. 1943 - 123 - 88-89.

60) FABRE J. - VEYRAT R. - JEANNERET O. :
Syndrome de Marfan avec anevrysme et coartation de l'aorte.
Schweiz. Med. Wschr. 1957 - 2 - 49-53.

61) FABRE J. - BOUISSON H. - SENDRAILLAN - PESQUE :
Etude systématique des lésions de la paroi aortique.
Presse Med. 1963 - 71 - n° 14 - 736.

62) FAIVRE G. - FRENKIEL - PERNOT - HUEBER :
Le coeur des dépressions sternales congénitales.
Arch. mal. coeur. 1954 - 47 - 322-332.

63) FAIVRE G. - HARTEMAN P. - RAUBER G. - ANTHOINE D. - RENANT J. :
Un cas exceptionnel de medianecrose aortique (Clivage longitudinal spontané de l'aorte).
Arch. mal. coeur. 1961 - 54 - n° 7 - 791-798.

64) FAY J.E. - HORLICK L. - NANSON E.M. :
Syndrome de Marfan avec anevrysme de l'aorte.
The Canadian Medical Association Journal - 1958 - 78 - n° 11 - 862.

65) FERGUSSON M.J. - CLEMENTE A.R. :
Rupture and dissection of aorta Marfan's syndrome.
Amer. J. Cardiol. 1959 - 4 - 543-546.

66) FISCHL A.A. - RUTHBERG J. :
Clinical implications of Marfan's syndrome.
J.A.M.A. 1951 - 146 - 704-707.

67) FRIEDEN J. - HURWITT E.S. - LEADER E. :
Ruptures aortic cusp associated with an heritable disorder of connective tissue.
Amer. J. Med. 1962 - 33 - 615-618.

68) FORBUS W.D. :
Uber der Ursprung gewisser Aneurysmen der basalen Hirnarterien.
Zbl. allg. Path. anat. 1928/1929 - 44 - 243.

69) FUTCHER G.H. - SOUTHWORTH H. :
Arachnadactyly and its medical complications.
Arch. Int. Med. 1938 - 61 - 693.

70) GARCIA - ZOZOYA R. :
Aneurisma y coartation de la aorta en el sindrom de Marfan.
Angiologia 1960 - 12 - 257-265.

71) GEIGER B.S. - STEEBOCK H. - PARSONS H.T. :
Lathyrisme in rat.
J. Nutrition 1963 - 6 - 427.

72) GILLMAN T. - HATHORN M. -
Rates of growth and of remodelling as factor of the genesis of vascular and osseous lesions of odoratism in rats.
J. Embryol. exp. Morph. 1958 - 6 - 271.

73) GILLMAN Th. - HATHORN M. :
Post natal vascular growth and remodelling in the pathogenesis of arterial lesions.
Schweiz. Z. Path. Bakt. 1959 - 22 - 62-87.

74) GILLMAN Th. :
Mast cell increases after calciferol intoxication and in experimental odoratism.
Acta. Haemat. 1958 - 19 - 179-186.

75) GLEDITSCH E. :
Medianecrosis of the aorta in Marfan's syndrome.
Acta Med. Scandinav. 1959 - 164 - n° 5 - 445-449.

76) GOLDEN R.L. - LAKIN H. :
The form fruste in Marfan's syndrome.
New England J. Med. 1959 - 260 - n° 16 - 797-801.

77) GONIN A. - LAGADOU L. - FROMENT R. :
La rupture incomplète de l'aorte dans le syndrome de Marfan (à propos d'un cas personnel d'hématome disséquant).
Arch. Mal. coeur - 1958 - 51 - n° 12 - 1105-1121.

78) GONIN A. - PERRIN A. - PELLET M. - FROMENT R. :
L'hématome disséquant de l'aorte à propos de 14 cas dont 13 anatomocliniques).
Arch. Mal. coeur 1958 - 51 - n° 11 - 1001-1022.

79) GORE I. :
The pathogenesis of dissecting aneurysm of the aorta.
Arch. path. 1952 - 53 - 142.

80) GORE I. :
Dissecting aneurysm of the aorta in persons under forty years of age
Arch. path. 1953 - 55 - 1.

81) GOTTSEGEN G. - ANTONY M. - SZAM I. :
Marfan Syndrome mit Pseudotruncus aeteriosus und terminalen Hernabszess.
Wien. Klin. Wschr. 1959 - n° 19 - 335-338.

82) GOYETTE E.M. - PALMER P.W. :
Cardiovascular lesions in arachnodactyly.
Circulation, 1953 - 7 - 373-379.

83) GRANT R.A. - HATHORN M. - GILLMAN Th. :
Aortic, serum, connective tissus, and osseous chemistry in Lathyritic rats.
Nature 1960 - 186 - 164-165.

84) GRAVIER J. - SCHLIENGER R. - VERNEY R. :
Valeur des examens radiologiques cardiovasculaires dans le syndrome de Marfan.
J. Radiol. Electr. 1960 - 41 - n° 10 - 626-629.

85) GRIFFIN J.F. - KOMAN G.M. :
Insuffisance aortique aiguë dans un syndrome de Marfan.
Ann. of int. med. 1958 - 48 - n° 1 - 174-187.

86) GSELL O. :
Wandnekrosen der Aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehung zur Spontanruptur.
Virchows Arch. path. Anat. 1928 - 270 - 1.

87) GUPTA S.K. - SHARMA W.N. :
Chronic pneumothorax in Marfan's syndrome.
Brit. Journ. tubercul. 1957 - 51 - 346.

88) HARDIN G.A. :
Successfull resection carotid and abdominal aneurysme in two related patients with Marfan's syndrome.
New England J. Med. 1962 - 267 - 141-142.

89) HAYASAKI R. :
A case of Marfan's Syndrome accompanied with marked aneuvrysm of aorta abdominalis.
Folia endocrin. Jap. 1951 - 27 - 263.

90) HAYEM F. :
Les manifestations cardiovasculaires du syndrome de Marfan.
Coeur et Médecine interne - t. I - n° 2 - 1962 - 165-172.

91) HEDINGER C. :
Modifications observées sur le coeur et les vaisseaux dans le syndrome de Marfan (arachnodactylie).
Schweiz. Zschr. Path. bakter. 1953 - 16 - n° 6 - 977-983.

92) HEMET J. - LAUMONNIER R. - HAZARD E. :
Anévrysme disséquant de l'aorte et syndrome de Marfan.
Presse Médicale, 1959 - 67 - n° 36 - 1449 (in Soc. d'Ana-path.)

93) HENDERSON J. W. :
Marfan's syndrome : Report of a case with a congenital aneurysm of the coronary sinus and perforation into the rigth ventricule.
J. Indiana St. med. Ass. 1961 - 54 - 325-328.

94) HIRST Jr. A.E. - JOHNS Jr. V.J. - KIME S.W. :
Dissecting aneurysm of the aorta. A review of 505 cases.
Medecine (Baltimore) 1958 - 37 - (3) - 217-279.

95) HOLLAND L.F. - BAYLEY R.H. :
Dissecting aneurysm. A report of nineteen cases with a review of the recent American litterature.
Am. Heart J. 1940 - 20 - 223.

96) HUSEBEYE K.O. - WOLFF H.J. - FREDMANN L.L. :
Aortic dissection in pregnancy. A case of Marfan's syndrome.
Am. Heart J. 1958 - 55 - n° 5 - 662-676.

97) JARLIER H. :
Un cas de maladie de Marfan chez un enfant.
Méd. Infant. 1962 - 69 - 203-206.

98) JAYLE M.F. - BOUSSIER G. :
Les seromucoïdes du sang. Leurs relations avec les muccoprotéines de la substance fondamentale du tissu conjonctif.
Exposés annuels de Biologie médicale, 1955 - T. XVII - 157-194.

99) JOUVE A. - DELAAGE M. - TORRESANI J. :
Les incidences du syndrome de Marfan en pathologie cardiovasculaire.
Presse méd. 1958 - 66 - n° 91 - 2036-2039.

100) JUIF J.G. - DAYEZ F. :
La maladie de Marfan (revue d'ensemble)
Strasbourg-Médical, 1963 - 14 - 51-56.

101) KALLEN B. - LEVAN A. :
Abnormal length of chromosomes 21 and 22 on four patients with Marfan's syndrome.
Cytogenetic 1962 - I - 5-19.

102) KALLIOMA KI L. - YLI POHJA M. - KULLONEN E. :
Collagen in experimental lathyrism. Experientia 1957 - 13 - 495.

103) KAPLAN B.M. - SCHLICHTER J.G. - GRAHAM G. - MILLER G. :
Idiopathic congenital dilatation of the pulmonary artery.
J. Lab. and Clin. Méd. 1953 - 41 - 697.

104) KILLIP T. - HOLMQUIST N.D. :
Aortic surgery in Marfan's syndrome. Hemodynamic histologic response.
Ann. Intern. Med. 1961 - 54 - 431-432.

105) KNIGHT A.M. - CLARK S.W. - TERRY D.B. :
Case presentation Marfan syndrome, dissecting aneurysm, intermittent occlusion of both coronary arteries.
J. med. Ass. Georgia, 1960 - 49 - 222-227.

106) KOHLER C. - CHARRAT A. - VERNEY R. - CHARACHON P. :
Accidents vasculaires cérébraux iteratifs chez un enfant porteur d'un rétrécissement aortique sous-valvulaire et d'une ectopie du cristallin évoquant le syndrome de Marfan.
Presse Méd. 1962 - 70 - n° 43 - 2017 (in Soc. Franç. de Pédiatrie, 6.5.62).

107) KOHN J.L. - STRAUSS L. :
Marfan's syndrome (arachnodactyly). Observation of a patient from birth until death at 18 years.
Pediatrics 1960 - 25 - 872-877.

108) KONSCHEGG Th. :
Herz und Gefasserkrankungen bei Arachnodactylie.
Wien, Klin. Wschr. 1952 - 64 - n° 49 - 934-939.

109) LACHNIT V. :
Septische Endokarditis bei arteriellem Aneurysma.
Wien, Med. Wschr. 1951 - 73 - 74.

110) LANGSING A.I. :
The role of elastic tissue in the formation of the arteriosclerotic lesion.
Ann. Intern. Med. 1952 - 36 - 39.

111) LANGERON L. - GIARD P. - LIEFOOGHE J. - MASSON C. :
Maladie de Marfan et anévrysme abdominal.
Bull. Soc. Med. hop. Paris, 1954 - 70 - 374-376.

112) LEFEBVRE J. - GUY E. :
Dolichosternamélie, arachnodactylie (Maladie de Marfan) E.M.C. Radiodiagnostic T.11,31132 E 10 (11-1957).

113) LEHMANN O. :
A family with Marfan syndrome traced through an affected newborn. Including analysis of the mucoproteins in serum and the urinary excretion of amino acids.
Acta Paediat. (Uppsala) 1960 - 49 - 540-550.

114) LENEGRE J.
Les affections de la crosse aortique.
Rev. Prat. XIII 1963 - 4 - 349-360.

115) LEVINE E. - STEIN M. - GORDON G. - MITCHELL N. :
Chronic dissecting aneurysm of the aorta ressembling chronic rheumatic heart desease.
New England J. Med. 1951 - 244 - 902.

116) LEWIS H.B. - ESTERER M.B. :
Experimental lathyrism in white rat.
Proc. Soc. Eper. Biol. and Med. 1943 - 53 - 263.

117) LEWIS H.B. - FAYANS R.S. - ESTERER M.B. - SHEN C.W. - OLIPHANT M. :
The nutritive value of some legumes. Lathyrism in the rat. The sweat pea (lathyrus odoratus), lathyrus sativus. Lathyrus cicera, and some other species of Lathyrus.
J. Nutrition. 1948 - 36 - 537-559.

118) LILLIAN M. :
Multiple pulmonary artery aneurysm.
Am. J. Med. 1949 - 7 - 280.

119) LINDEBOOM G.A. - BOWER W.F. :
Anévrysme disséquant et nécrose corticale du rein associée à une arachnodactylie (maladie de Marfan).
Cardiologia 1949 - 15 - n° 1 - 12-20. Dissecting aneurysm (an renal cortical necrosis) associated with arachnodactyly (Marfan's desease).

120) LINDEBOOM G.A. - WESTERWELD-BRANDON E.R. :
Dilatation of the aorta in arachnodactyly.
Cardiologia 1950 - 17 - 217-222.

121) LIOZON F. - BLONDEAU M. :
Les dissections aortiques (anévrysmes disséquants de l'aorte).
Rev. Prat. 1963 - XIII - 4 - 403-411.

122) LLOYD R.I. :
Arachnodactyly (Dystrophia Mesodermalis congenita typus Marfani ; Marfan's syndrome, Dolichostenomelia)
Arch. Opht. 1935 - 13 - 744.

123) LOCKHART A. - LENEGRE J. :
Anomalies congénitales de l'aorte thoracique.
Rev. Prat. 1963 - XIII - 4 - 391-401.

124) LOEPER J. - Mlle LOEPER J. - BEURLET J. :
Contribution à l'étude des lésions initiales de l'athérosclérose.
Presse Med. 1963 - 71 - 169-172.

125) LOUGHRIDGE L.W. -
Renal abnormalities in the Marfan syndrome.
Quart. J. Med. 1959 - 28 - 531-544.

126) LUTMAN F.C. - NEEL J.V.
Inheritance of arachnodactyly, ectopia and other congenital anomalies (Marfan's syndrome) in the E. Family.
Arch. Opht. 1949 - 41 - 276.

127) MAC KUSICK V.W. :
The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome : a heritable disorder of connective tissue.
Circulation 1955 - II - 321-342.

128) MAC KUSICK V.A. :
Heritable disorders on connective tissue. 3 : The Marfan syndrome
J. Chron. Dis. 1955 - 2 - 609.

129) MAC KUSICK V.A. :
Mechanism in genetic diseases of man.
Am. J. Med. 1957 - 22 - 676-686.

130) MAC KUSICK V.A. :
Genetics factors in diseases of connective tissue.
Amer. J. Med. 1959 - 26 - 283-302.

131) MAC KUSICK V.A. :
Vererbbare störungen des Bindegewebes.
I vol. 281 pages. 1959 (Georg Thieme Verlag. Stuttgart) pp. 27-96.

132) MAC LEOD O.M. - WILLIAM A.W. :
The cardiovascular lesions in Marfan's syndrome.
A.M.A. Arch. Path. 1956 - 61 - 143.

133) MAC LEOWN F. :
Dissecting aneurysm of the coronary artery in arachnodactyly.
Brit. Heart. J. 1960 - 22 - 343-346.

134) MAIER C. - RUBLI Jr - SCHAUB F. - HEDINGER C. :
Cardiac disorders in Marfan's syndrome.
Cardiologia 1954 - 24 - 106.

135) MANECKE H. :
Calcification of the auricle in Marfan's syndrome.
Fortschr. Roentgenstr. 1960 - 93 - 378-380.

136) MARFAN A.B. :
Un cas de déformation congénitale des quatre membres plus prononcé aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement.
Bull. et mém. Soc. Hop. Paris, 1896 - 13 - 220.

137) MARFAN A.B. :
La dolichosthenomelie.
Ann. Méd. 1938 - 44 - n° 1 - 5-29.

138) MARLIER R. :
Marfan's syndrome with aortic insuffiency, operated on by Hufnagel's technic.
Acta Cardiol. 1960 - 15 - 158-173.

139) MARVEL R.G. - GENOVESE P.G.
Cardiovascular disease in Marfan's syndrome.
Am. Heart J. 1951 - 42 - 814-825.

140) MIELKE J.C. - LALICH J.J. - ANGEVINE D.M. :
Influence of beta-aminopropionitrile upon developpement of connective tissue in croton oil pouches.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 1957 - 94 - 673-678.

141) MILLER R. - PEARSON R.J. Jr : Mitral insufficiency simulating aortic stenosis. Report of an unusual manifestation of Marfan's syndrome.
New England J. Med. 1959 - 260 - n° 24 - 1210-1213.

142) MOSES M.F. :
Aortic lesions associated with arachnodactyly.
Brit. Med. J. 1951 - 2 - 81.

143) MOSINGER M. :
Sur la classification et la pathogénie des mésenchymatoses.
Bulletin de Dermatologie 1957 - 64 - n° 4 - 518-528.

144) MOUQUIN M. - HATT P.Y. - METTIANU C. - LIOZON F. - LEPOIX :
Les dissections aortiques du syndrome de Marfan.
Arch. Mal. Coeur - 1961 - 49 - 141-149.

145) MOUREN P. - SIMONIN R. - CODACCIONI J.L. - RASMUSSEN Ch. :
Un cas de maladie de Marfan.
Sem. Hop. 1953 - 54 - 55 - 2683-2687.

146) MULLER W.H. - DAMMANN J.F. - WARREN W.D. :
Surgical correction of cardiovascular deformities in Marfan's syndrome.
Ann. Surg. 1960 - 152 - 506-517.

147) NEUBERGER A. :
Metabolisme du collagène
Exposes annuels de Biologie Médicale. 1954 - T. XVI - 67-76.

148) NOVEL H.A. - ASHER L.A. Jr. - LEV M. :
Marfan's syndrom and pregnancy.
Am. J. Obst. Gyn. 1958 - 75 - n° 4 - 802-812.

149) OLCOTT C.T. :
Arachnodactyly (Marfan's syndrom) with severe anemia.
Am. J. Dis. Child. 1940 - 60 - 660.

150) ORCEL L. :
Les anévrysmes disséquants de l'aorte. I : Etude anatomo-pathologique.
Arch. Anat. Path. 1958 - 6 - 373.

151) ORMOND A.W. - WILLIAMS R.G. :
The eliology of arachnodactyly.
Guys Hosp. Ry, 1930 - 80 - 68.

152) OSWALD - NEVILLE - PARKINSON Th. - :
Honey comb lungs.
Quarterly Journ. Med. 1949 - 18 - I.

153) PALUKIEWICZ J. :
Rupture of the aneurysm of the descending part of the aorta, during the course of Marfan's syndrom.
Gruslica 1960 - 28 - 219-223.

154) PAPAIOANNOU A.C. - AGUSTSSON M.H. - GAZUL B.M. :
Early manifestations of the cardiovascular disorders in Marfan's syndrom.
Circulation 1960 - 22 - 794.

155) PAPPAS E.G. - MASON D. - DENTON C. :
Marfan's syndrom. A report of three patients with aneurysm of the aorta.
Am. J. Med. 1957 - 23 - n° 3 - 426-433.

156) PARISH J.G. :
Skeletal syndroms associated with arachnodactyly.
Proc. Roy. Soc. Med. 1960 - 53 - 515-518.

157) PATEL J. - CORMIER J.M. :
Anévrysmes rompus de l'aorte sous renale.
Presse Med. 1963 - 71 - n° 13 - 653-656.

158) PETIT P. - BEDOUELLE J. :
Maladie de Marfan. E.M.C.
Pathol. Chirurg. 15200 E 10 (6-1955).

159) PIASETSKAIA A.R. - LIKHACHEV I. :
On cardiovascular disorders in Marfan's disease.
Ter. Arkh. 1962 - 34 - 108-111.

160) PIPER R.K. - IRVINE-JONES E. :
Arachnodactyly and its association with congenital heart disease.
Am. J. Dis. Child. 1926 - 31 - 832.

161) PONSETI I.V. - BAIRD W.A. - SHEPARD R.S. :
Lesions of the skeleton and of the other mesodermal tissues in rats fed sweet pea (Lathyrus odoratus seeds).
Journ. of Bone and Joints Surgery - 1954 - 36A - 1031-1058.

162) PONSETI I.V. - BAIRD W.A. :
Scoliosis and dissecting aneurysm of the aorta in rats fed with lathyrus odoratus seeds.
Am. j. of Pathology. 1952 - XXVIII - 1059-1064.

163) POUMAILLOUX M. - VERNANT P. :
Les anévrysmes disséquants et la médianécrose disséquante de l'aorte.
Arch. Mal. Coeur. 1950 - 43 - 481-510.

164) POYNTON F.J. - MAURICE W.B. :
Arachnodactyly with organise heart disease.
Trans. Med. Soc. Lond. 1923 - 45 - 21.

165) PROCKOP D.J. - SJOERDSMA A. :
Significance of urinary hydroxyproline in man.
J. Clin. Invest. 1961 - 40 - 843-849.

166) PUPPE :
Untersuchung über das Aneurysma der Brustaorta.
Dtsch. Med. Wschr. 1894 - 854 - 874.

167) PYORALA K. - SEPPALA T. - PUNSAR S. :
Aorten und Knochenveränderungen beim Rattenfötus, verursacht durch fütterung von Lathyrus Samen an Muttertiere.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1957 - 41 - 373-284.

168) RAMBAR A.C. - DENENHOLZ E.J. :
Arachnodactyly : Report of a case with autopsy, including histologic examination of eyes.
J. Pediat. 1939 - 15 - 844.

169) RANDRIAMANPANDRY :
Les altérations de l'aorte au cours du syndrome de Marfan.
Thèse Paris, 1961 - n° 77 - 27 pages.

170) RAUBITSCHEK H.V. :
Marfan's syndrom.
Wien Klin. Wchnschr. 1953 - 65 - 577-578.

171) RESMICK W.H. - KIEFER C.S. :
Dissecting aneurysm with signs of aortic insufficiency.
J.A.M.A. 1925 - 85 - 422.

172) REYNOLDS G. :
The heart in arachnodactyly
Guys Hosp. Rep. 1950 - 99 - 178.

173) ROARK J.W. :
The Marfan's syndrom. Report of one case with autopsy. Medial histological study and review of the litterature.
A.M.A. Arch. Int. Med. 1959 - 103 - 123-132.

174) ROCH M. :
Arachnodactylie, cyphoscoliose, inocclusion de la cloison interventriculaire, ectopie du cristallin. "Syndrome de Marfan".
Presse Med. 1937 - 81 - 1429-1430.

175) ROSENBERG E.E. :
Teratogenic effects of beta-amino-propionitrile in the chick embryo.
Nature 1957 - 180 - 706-707.

176) ROSS J.K. - GERBODE F. :
The Marfan's syndrom associated with an unusual interventricular septal defect.
J. Thorac. Cardiovascul. Surg. 1960 - 39 - n° 6 - 746-750.

177) ROSSI L. :
Anatomo-pathological considérations on two cases of cystic medianecrosis of the aorta and on its relation to that of Marfan's syndrom.
Folia Hered. Path. 1961 - 10 - 189-200.

178) RYWLIN A. :
Medianecrosis, idiopathica cystica unter dem Bild des diffusen Aorterianeurysmas. Beziehungen zum Marfans Syndrom.
Frankfurt Z. Path. 1952 - 63 - 187.

179) SAETTEL J.G. :
Contribution à l'étude de la maladie de Groenblad-Strandberg-Touraine.
Thèse Strasbourg n° 21 - 1963 - 76 p.

180) SAKAKIBARA S. - KOUNO S. :
Congenital aneurysm of the sinus of Valsalva. Anatomy and classification.
Am. Heart. J. 1962 - 63 - 405-424.

181) SALLE V. : Uber einen Fall von angevorener abnormen Grosse der Extremitaten mit einen an Akromégalie erinnerden Symptomkomplex.
Jahr. Kinderheilk. 1912 - 76 - 540.

182) SCHNITKER M.A. - BAYER C.A. :
Dissecting aneurysm in young individuals, particulary in association with pregnancy.
Am. Int. Med. 1944 - 20 - 486.

183) SCHWARTZ C.J. - GILMORE H.R. :
Effect of atherosclerosis and age upon serum mucoproteins and hexosamines levels in man.
Circulation 1958 - XVIII - 191-195.

184) SCHWARTZ C.J. :
The nature of the ground substance changes in experimental lathyrism and their effect on atherogenesis in cholesterol fed rabbits.
British Journal of Experimental Pathology, 1958 - XL - I - 44-51.

185) SCHORR S. - BRAUN K. - WILDMANN J. :
Congenital aneurysmal dilatation of the ascending aorta associated with arachnodactyly. Angiocardiographic study.
Am. Heart J. 1951 - 43 - 610-616.

186) SEGAL B. - KASPARIAN H. - LIKOFF W. :
Mitral regurgitation in a patient with the Marfan's syndrom.
Dis. Chest. 1962 - 41 - 457-462.

187) SEGAL B. - TABESCH E. - IMBRIGLIA J.E. - LIKOFF W. :
The Marfan's syndrom. Necropsy findings in three patients with a review of the cardiovascular complications.
Angiology 1962 - 13 - 444-453.

188) SIEGENTHALTER W.
Les modifications cardiovasculaires dans le syndrome de Marfan (arachnodactylie). Die cardio-vasculären Veränderungen beim Marfan-Syndrome (Arachnodactylie).
Cardiologia - 1956 - 28 - n° 3 - 135-150.

189) SIEGENHALTER W. :
Das Marfan Syndrom
Deutsche Med. Wschr. 1956 - 81 - n° 30 - 1188-1192.

190) SINHA K.P. - GOLDBERG H. :
Marfan's syndrom. A case with complete dissection of the aorta.
Am. Heart. J. 1958 - 56 - n° 6 - 890-897.

191) SJOERDSMA A. - DAVIDSON J.D. - UDENFRIEND S. - MITOMA C.
Increased excretion of hydroxyproline in Marfan's syndrom.
Lancet 1958 - 2 - 994.

192) SLOPER J.C. - GEOFFREY STOREY :
Aneurysms of the ascending aorta due to medial degeneration associated with arachnodactyly. (Marfan's disease).
J. Clin. Path. 1953 - 299 - 303.

193) SOULIE P. - VERNANT O. - CORONE P. - CARAMANIAU M. - PITON A. - ACAR J. ALBOU E. - HAYEM F. - RAPPAPORT R. :
Les manifestations cardiovasculaires de la maladie de Marfan (A propos de huit observations personnelles).
Arch. des Mal. du Coeur et des Vaisseaux, 1961 - 54 - n° 2 - 121-140.

194) SPENCER F.C. - BLAKE H. :
Report of the successful surgical treatment of aortic regurgitation from a dissecting aortic aneurysm in a patient with the Marfan syndrom.
J. thorac. Cardiov. Surg. 1962 - 44 - 238-254.

195) STEINBERG I. :
Dilatation of the aortic sinuses in the Marfan syndrom : roentgen findings in five new cases.
Am. J. Roentg. - 83 - 302-319.

196) STEINBERG I. - FINBY N. :
Clinical manifestations of the imperforated aortic sinus aneurysm.
Circulation 1956 - 14 - 115-124.

197) STEINBERG I. - GELLER W. :
Aneursmal dilatation of aortic sinuses in arachnodactyly : diagnosis during life in three cases.
Ann. Int. Med. 1955 - 43 - 120.

198) STEINBERG I - MANGLIARDI J.L. - NOBLE W.J. :
Aneurysmal dilatation of the aortic sinuses in Marfan's syndrom.
Circulation 1947 - 16 - 368-373.

199) STOCKMAN R. :
Lathyrism in man.
Edinburgh M.J. 1917 - 19 - 297.

200) TALON J. :
Problem of Marfan's syndrome in the light of personal observations.
Pol. Arch. Med. wewnet 1960 - 30 - 1111-1124.

201) TASCHEN B. :
Herzanomalien bei der Arachnodactylie.
Deutsch. med. Wschr. 1954 - 79 - n° 7 - 243-244.

202) TAYLOR H.E. :
Role of muccopolysaccharides in the pathogenisis of intimal fibrosis and atherosclerosis of the human aorta.
Am. J. Path. 1953 - 29 - 871.

203) THOMAS J. - BROTHERS G.B. - ANDERSON R.S. - CUFF J.R. :
Marfan's syndrom. A report of three cases with aneurysm of the aorta.
Am. J. Med. 1952 - 12 - 613.

204) TOBIN J.R. - DAY E.B. - HUMPHREYS E.M. :
Le syndrome de Marfan chez l'adulte : anévrysme de l'aorte associé à l'arachnodactylie.
Arch. Int. Med. 1947 - 80 - n° 4 - 475.
Marfan's syndrom in the adulte (dissecting aneurysm of the aorta associated with arachnodactyly).

205) TOURAINE A. :
L'hérédité en médecine.
Masson et Cie 1955 - I vol. 875 p.

206) TOURAINE A. :
Arachnodactylie.
Bull. Soc. Franç. derm. Syph. 1940 - 47 - n° 5 - 438-440.

207) TRAISMAN H.S. - JOHNSON F.R. :
Arachnodactyly associated with aneurysm of the aorta.
Am. J. Dis. Child. 1954 - 87 - n° 2 - 156-166.

208) TUNA L. - THAL A.P. :
Some unusual features of the Marfan syndrom : report of four cases.
Circulation, 1961 - 24 - 1154-1163.

209) TUNA - NAIP :
Dilatation veineuse anevrysmale dans le syndrome de Marfan.
Dis. of Chest. 1959 - 36 - 2.

210) TUNG H.L. - LIEBOW A.A. :
Marfan's syndrome. Observation at necropsy with special references to medianecrosis of the great vessels.
Lab. Invest. 1952 - I - 382.

211) UYEYAMA A. - KONDO B. - KAMINO M. :
Arachnodactyly and cardio-vascular disease. Report of an autopsied case with a summary of previously autopsied cases.
Am. Heart J. 1947 - 34 - 580.

212) VERSE H. :
Das Marfan Syndrom (Dystrophia mesodermalis congenita Typ Marfan ; Arachnodaktylie).
Ergesuisse d. inn. Medizini N.F. Bd II. 1959 - p. 141-205.

213) WEVE H. :
Uber Arachnodactylie
Arch. F. Augenh. 1931 - 104 - I.

214) VEYRAT R. - FABRE J. :
Syndrome de Marfan avec anévrysme et coartation de l'aorte.
Rev. Med. Suisse rom. 1957 - 77 - n° 6 - 413-414.

215) VIALLEFONT - BOUDET - CHOTY :
Plusieurs cas de maladie de Marfan avec manifestations cardiaques.
Bull. Soc. d'Ophtalmol. de France, 1961 - 924 - 926.

216) VOGL A. :
Syndrome de Marfan.
Am. J. Cardiol. 1959 - 3 - n° 5 - 681-687.

217) VIVA-SALAS E. - SANSON R.E. :
Sindrome di Marfan sin cardiopathica congenita y con endocarditis lenta conformada por la autopsia.
Arch. Inst. Cardiol. Mexico, 1948 - 18 - 217.

218) WAGENVOORT C.A. - NEVFELD H.N. - EDWARDS J.E. :
Cardiovascular system in Marfan's syndrom and in idiopathic dilatation of the ascending aorta.
Am. J. Cardiol. 1962 - 9 - 496-507.

219) WALKER D.J. :
Elastic fiber alteration in rats trated with lathyrus odoratus.
Arch. Path. 1957 - 64 - 434-445.

220) WALKER D.G. :
Histo-pathofensis of aortic aneurysm in the lathyrus fed rat.
Arch. Path. 1956 - 61 - 125.

221) WARTER J.-MANTZ J.M. - MAURER M. :
Endocardite maligne complication d'un syndrome de Marfan.
Presse Med. 1960 - 68 - n° 34 - 1342.

222) WARTER J. - MANTZ J.M. - MAURER M. :
Hematomèses et syndromes de Groenblad-Strandberg.
Presse Médical 1960 - 68 - n° 53 - 2025-2026.

223) WEAVER W.F. - EDWARDS J.E. - BRANDENBURG R.O. :
Idiopathic dilatation of the aorta with aortic valvular insufficiency : a possible forme fruste of Marfan's syndrom.
Proc. Mayo. Clin. 1959 - 34 - 518-522.

224) WEGELIUS C.O. :
Arachnodactyly-status dysraphicus gliosis.
Acta Med. Scand. 1950 - 138 - n° 4 - 249-259.

225) WEIL.S. :
Osteogenesis imperfecta und Marfanische Krankheit.
Verh. Dtsch. Orthop. Ges. 1960 - 42 - 51.

226) WHITFIELD A.G.W. - ARNOTT W.M. - STAFFORD J.L. :
"Myocarditis" and aortic hypoplasia in arachnodactyly.
Lancet 1951 - 260 - 1387-1391.

227) WHITTAKER S.R.F. - SHEEHAN J.D. :
Dissecting aortic aneurysm in Marfan's syndrom.
Lancet 1954 - 791.

228) WILSON R. :
Marfan's syndrome : description of a family.
Am. J. Med. 1957 - 23 - 434-444.

229) WOOD P. - Mc DONALD L. - EMMANUEL R. :
Physiological observations in congenital heart disease.
Ped. Clin. North. Amer. 1958 - 5 - 981.

230) YETTRA M. - LASKY L.L. :
Aneurysmal dilatation of the aorta associated with cystic medial necrosis.
Am. Heart. J. 1947 - 33 - 516.

231) STEWART R.M. :
A case of Arachnodactyly.
Arch. Dis. Childh. 1939 - 14 - 64.

232) STRAYHORN D. - WELLS E.B. :
Arachnodactylia with aneurysmal dilatation of the aorta.
Transact. Ann. Climat. Clin. Ass. 1947 - 59 - 205.

233) WEILL G.
Ectopie du cristallin et malformations générales.
Ann. Ocul. 1932 - 169 - 21.

234) RADOS A. :
Marfan syndrome.
Arch. Opht. 1942 - 27 - 477.

235) VEJDOSKY V. :
Marfan's syndrome.
Lek. Listy - 1946 - 1 - 539.

-=-